



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
FACULTAD DE MEDICINA
BIOLOGÍA EXPERIMENTAL

**ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DEL RNA LARGO NO
CODIFICANTE *MAFA-AS1*, SU RELACIÓN CON
CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y SU VALOR
PRONÓSTICO EN CÁNCER DE MAMA**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

PRESENTA:

LCF. RUIZ VILLAVICENCIO CARINA AMALINALI

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: DR. ALFREDO HIDALGO MIRANDA
INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA GENÓMICA

COMITÉ TUTOR: DRA. SILVIA JIMÉNEZ MORALES
INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA GENÓMICA

DRA. MARCELA LIZANO SOBERÓN
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., FEBRERO 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

COORDINACIÓN DEL POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

ENTIDAD FACULTAD DE MEDICINA

OFICIO CPCB/083/2022

ASUNTO: Oficio de Jurado

M. en C. Ivonne Ramírez Wence
Directora General de Administración Escolar, UNAM
Presente

Me permito informar a usted que en la reunión ordinaria del Subcomité de Biología Evolutiva, Ecología, Manejo Integral de Ecosistemas y Sistemática del Posgrado en Ciencias Biológicas, celebrada el día **22 de noviembre de 2021** se aprobó el siguiente jurado para el examen de grado de **MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS** en el campo de conocimiento de **Biología Experimental** de la estudiante **RUIZ VILLAVICENCIO CARINA AMALINALLI** con número de cuenta **311081299** con la tesis titulada **“ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DEL RNA LARGO NO CODIFICANTE MAFA-AS1, SU RELACIÓN CON CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y SU VALOR PRONÓSTICO EN CÁNCER DE MAMA”**, realizada bajo la dirección del **DR. ALFREDO HIDALGO MIRANDA**, quedando integrado de la siguiente manera:

Presidente: DR. ALEJANDRO MANUEL GARCÍA CARRANCA
Vocal: DRA. LEDA CAROLINA TORRES MALDONADO
Vocal: DRA. ELIZABETH LANGLEY McCARRON
Vocal: DR. JUAN PABLO REYES GRAJEDA
Secretario: DRA. MARCELA LIZANO SOBERÓN

Sin otro particular, me es grato enviarle un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E
“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”
Ciudad Universitaria, Cd. Mx., a 20 de enero de 2022

COORDINADOR DEL PROGRAMA



DR. ADOLFO GERARDO NAVARRO SIGÜENZA



AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

A todo el personal del Posgrado en Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), por abrirme las puertas para cursar mis estudios de maestría.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), por el apoyo económico que me brindó y gracias al cual, pude realizar mi posgrado (CVU: 1006008).

Al Dr. Alfredo Hidalgo Miranda por guiar y financiar este proyecto de investigación.

A la Dra. Silvia Jiménez Morales y la Dra. Marcela Lizano Soberón, por formar parte de mi Comité Tutor. Gracias por las observaciones, las críticas constructivas y las buenas ideas hacia mi proyecto, y gracias también, por hacerme crecer como alumna.

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

A mi familia, por todo su amor y apoyo incondicional, y por estar conmigo durante esta etapa de mi vida.

A la UNAM, por acogerme por tercera vez como un miembro de su comunidad y por permitirme formarme como profesional y como persona a través de la realización de mis estudios de posgrado en sus instalaciones, con sus recursos y su personal.

Al Dr. Alfredo Hidalgo Miranda, por permitirme hacer mi proyecto de maestría en su laboratorio, pero sobre todo por confiar en mí y permitirme aprender de él como investigador.

A Mireya Cisneros Villanueva, mi amiga, guía, consejera técnica e intelectual, porque sin ella, prácticamente, nada de esto habría sido posible. Gracias por la enorme paciencia, la dedicación y las enseñanzas que me proporcionaste. Siempre animándome a seguir, aunque a veces ya no quería.

A los miembros de mi jurado la Dra. Marcela Lizano, la Dra. Leda Torres, la Dra. Elizabeth Langley, el Dr. Juan Pablo Reyes y el Dr. Alejandro Carrancá, por sus valiosas contribuciones a mi trabajo.

A mis amigos del Laboratorio de Genómica del Cáncer del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), por su comprensión, paciencia y apoyo, por hacerme crecer como persona y estudiante siempre desde su cariño y críticas constructivas, y por alegrar mi estancia ahí a través de las risas y los buenos ratos. Un especial agradecimiento a Ilse, Carlos, Lizbeth y Amellalli.

A la Fundación de Cáncer de Mama (FUCAM), por la ayuda para llevar a cabo colecta de muestras y de datos clínicos, en especial al Dr. Alberto Tenorio y a la asistente Enriqueta Narváez.

A mis amigos de otros laboratorios e institutos Marian, Sergio, Marco y Óscar por su entendimiento, las buenas charlas y los momentos divertidos.

A todas las pacientes que aceptaron participar en este estudio y a las que, a pesar de pasar por momentos difíciles, contribuyen a la investigación del Cáncer.

.

... a todos, gracias.

ÍNDICE

ABREVIATURAS

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
I. MARCO TEÓRICO	3
1. Cáncer	3
2. Cáncer de Mama	3
3. Epidemiología del Cáncer de Mama.....	3
4. Diagnóstico del Cáncer de Mama.....	6
5. Clasificación del Cáncer de Mama.....	6
5.1. Subtipos Histológicos.....	6
5.2. Subtipos Inmunohistoquímicos.....	7
5.3. Subtipos de expresión génica.....	8
6. Herramientas para la clasificación y el pronóstico en Cáncer de Mama.....	8
7. Genoma humano: regiones no codificantes	10
8. RNA largos no codificantes	11
8.1. Clasificación de los lncRNA	12
8.2. Funciones de los lncRNA.....	14
9. Los lncRNA pueden ser marcadores pronóstico en CaMa.....	16
10. Las bases de datos genómicos como herramientas para el estudio de los lncRNA.....	17
11. Antecedentes directos del valor pronóstico de los lncRNA en CaMa obtenidos de bases de datos.....	18
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
III. JUSTIFICACIÓN	21
IV. OBJETIVOS	22
V. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	23
VI. METODOLOGÍA	24
1. Selección de muestras	24
1.1. Cohorte de pacientes “The Cancer Genome Atlas - Breast Cancer” (TCGA-BRCA)	24
1.2. Cohorte de pacientes “Fundación de Cáncer de Mama – INMEGEN” (FUCAM-INMEGEN).....	24
2. Estrategia computacional para la selección del lncRNA blanco de estudio y la evaluación de sus niveles de expresión en CaMa.....	25
2.1. Selección del lncRNA blanco de estudio	25
2.2. Análisis de la expresión de <i>MAFA-AS1</i> en CaMa	25
3. Estrategia experimental para la validación de la expresión de <i>MAFA-AS1</i> en tumores y líneas celulares de CaMa	26

3.1. Colección de muestras	26
3.2. Extracción de RNA total a partir de líneas celulares.....	26
3.3. Extracción de RNA total a partir de muestras de tejido tumoral fresco	27
3.4. Cuantificación de ácidos nucleicos	27
3.5. Síntesis de cDNA a partir de RNA total	27
3.6. Ensayo de RT-qPCR	27
VII. RESULTADOS	29
1. El lncRNA <i>MAFA-AS1</i> se encuentra sobreexpresado en CaMa	29
2. <i>MAFA-AS1</i> se expresa en líneas celulares de todos los subtipos de CaMa	29
3. Existe un mayor enriquecimiento de <i>MAFA-AS1</i> en muestras tumorales de los subtipos Basal- <i>like</i> y Luminales.....	31
4. La alta expresión de <i>MAFA-AS1</i> se asocia con distintas características clínico- patológicas.	33
VIII. DISCUSIÓN.....	38
IX. CONCLUSIONES.....	41
X. PERSPECTIVAS	42
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
ANEXOS (MUESTRAS DE BASES DE DATOS Y PROTOCOLOS DE EXTRACCIÓN DE RNA TOTAL).....	48

ABREVIATURAS

CaMa: Cáncer de Mama
CDI: Carcinoma Ductal Infiltrante
cDNA: Ácido desoxirribonucleico complementario
ceRNA: RNA competidor endógeno
CLI: Carcinoma Lobulillar Infiltrante
DNA: Ácido desoxirribonucleico
DSCAM-AS1: *DSCAM Antisense RNA 1*
EGFR: Receptor del Factor de Crecimiento Epidermal
eRNA: *Enhancer* RNA
FDR: *False Discovery Rate*
FUCAM: Fundación de Cáncer de Mama
FUCAM-INMEGEN: Fundación de Cáncer de Mama - Instituto Nacional de Medicina Genómica
HER2: Receptor 2 del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano
HOTAIR: *HOX Transcript Antisense RNA*
INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía
INMEGEN: Instituto Nacional de Medicina Genómica
LGC: Laboratorio de Genómica del Cáncer
lincRNA: RNA largo no codificante intergénico
lncRNA: RNA largo no codificante
MAFA-AS1: *MAFA Antisense RNA 1*
MALAT-1: *Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1*
miRNA: RNA micro
mRNA: RNA mensajero
ncRNA: RNA no codificante
nt: nucleótido
OMS: Organización Mundial de la Salud
pncRNA: RNA largo no codificante asociado a promotor
PVT1: *Plasmacytoma Variant Translocation 1*
RE: Receptor de Estrógeno
RNA: Ácido ribonucleico
RP: Receptor de Progesterona
RT-qPCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa Transcripción Reversa Cuantitativa
TANRIC: *The Atlas of ncRNA in Cancer*
TCGA: *The Cancer Genome Atlas*
TCGA-BRCA: *The Cancer Genome Atlas - Breast Cancer*
TCLA: *The Cancer LncRNome Atlas*
TNBC: *Triple Negative Breast Cancer*

RESUMEN

El Cáncer de Mama es una enfermedad heterogénea a nivel fenotípico y molecular que se clasifica, de acuerdo con su perfil de mRNAs, en Luminal A, Luminal B, HER2 y Basal-like. Esta enfermedad constituye la primer causa de muerte por neoplasias en mujeres a nivel mundial, por lo que resulta importante conocer su biología y proponer marcadores candidatos que permitan estratificar y establecer el pronóstico de las pacientes. Los lncRNA constituyen alrededor del 33% de los genes y se sabe que su desregulación puede estar implicada en el desarrollo del cáncer, en donde también pueden tener un valor pronóstico. En este estudio, demostramos que en una cohorte de TCGA-BRCA, el lncRNA *MAFA-AS1* se encuentra mayormente expresado en tumores mamarios en relación con tejido normal y que, al estratificar por subtipo molecular de Cáncer de Mama, el subtipo HER2 se caracteriza por presentar niveles bajos de este lncRNA. La alta expresión de *MAFA-AS1* se correlaciona con el tipo histológico Carcinoma Lobulillar Infiltrante, mientras que bajos niveles de expresión se asocian con el subtipo molecular HER2. El análisis de supervivencia de *Kaplan-Meier* reveló que la alta expresión de este lncRNA es de buen pronóstico, ya que se asocia con una mejor supervivencia global de las pacientes. En conjunto, estos hallazgos sugieren que *MAFA-AS1* podría estar involucrado en el desarrollo del cáncer, actuando, posiblemente, como un gen supresor de tumores. Esta investigación propone a *MAFA-AS1* como un nuevo potencial marcador pronóstico en Cáncer de Mama.

ABSTRACT

Breast Cancer is a heterogeneous disease at the phenotypic and molecular level that is classified, according to its mRNA profile, into Luminal A, Luminal B, HER2 and Basal-like. This disease is the leading cause of death from neoplasms in women worldwide, so it is important to know its biology and propose candidate markers that allow stratification and establish the prognosis of patients. LncRNA constitute around 33% of genes and it is known that their deregulation may be involved in the development of cancer, where they may also have prognostic value. In this study, we demonstrate that in a TCGA-BRCA cohort, the lncRNA *MAFA-AS1* is more highly expressed in breast tumors relative to normal tissue and that, when stratified by molecular subtype of breast cancer, the HER2 subtype is characterized by low levels of this lncRNA. High expression of *MAFA-AS1* correlates with the histological type Infiltrating Lobular Carcinoma, while low levels of expression are associated with the HER2 molecular subtype. Kaplan-Meier survival analysis revealed that high expression of this lncRNA is associated with a good prognosis, as it is associated with better overall patient survival. Taken together, these findings suggest that *MAFA-AS1* could be involved in cancer development, possibly acting as a tumor suppressor gene. This research proposes *MAFA-AS1* as a new potential prognostic marker in Breast Cancer.

I. MARCO TEÓRICO

1. Cáncer

Cáncer, es el término atribuible a un conjunto de enfermedades altamente heterogéneas relacionadas entre sí que se caracterizan por presentar un crecimiento y diseminación celular incontrolado, lo que implica que pueden extenderse hacia otros órganos distintos al de origen e invadirlos (1,2).

Las células cancerosas presentan una serie de alteraciones en su fisiología que dictan el comportamiento maligno de las mismas. De acuerdo con Hanahan y Weinberg, las alteraciones características de las células cancerosas, conocidas como *Hallmarks* del cáncer, son: proliferación sostenida, insensibilidad a señales inhibitorias del crecimiento, evasión de la apoptosis, potencial replicativo ilimitado, angiogénesis sostenida, capacidad de invasión y metástasis, desregulación energética y evasión de la respuesta inmunológica. La adquisición de estas alteraciones por parte de las células cancerosas es posible por dos factores que las habilitan para ello: la inestabilidad genómica y la inflamación estimulante del tumor (Figura 1) (3,4).

2. Cáncer de Mama

El Cáncer de Mama (CaMa) es una enfermedad fenotípica y molecularmente heterogénea que tiene origen en células epiteliales de los ductos o lóbulos de las glándulas mamarias. Al inicio de la enfermedad, los tumores cancerosos están contenidos en los ductos o lóbulos de la mama (*in situ*); sin embargo, con el tiempo pueden diseminarse hacia tejido mamario circundante, e incluso, invadir ganglios linfáticos cercanos (metástasis regional) o llegar a otros órganos (metástasis distante). La muerte de una paciente con CaMa se debe a la metástasis generalizada (5).

3. Epidemiología del Cáncer de Mama

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), durante el 2020 el CaMa fue el tumor maligno con mayor incidencia a nivel mundial, considerando a personas de ambos sexos, con un total de 2,261,419 casos nuevos. Con el mismo número de reportes, también se consideró como el cáncer con mayor incidencia en la población mundial femenina de todas las edades (Figura 2A), mientras que en las mujeres mexicanas fue el de mayor incidencia

con 29,929 casos registrados (Figura 2B) (6). En relación con la mortalidad, el CaMa ocupó el quinto lugar entre los tumores con más defunciones, considerando a hombres y mujeres, con 684,996 decesos después del cáncer de pulmón; colon; hígado y estómago. Esta enfermedad también constituyó la primer causa de muerte relacionada con enfermedades neoplásicas en la población femenina a nivel mundial y en México con 684,996 y 7,931 casos, respectivamente (Figura 2A y 2B) (6).

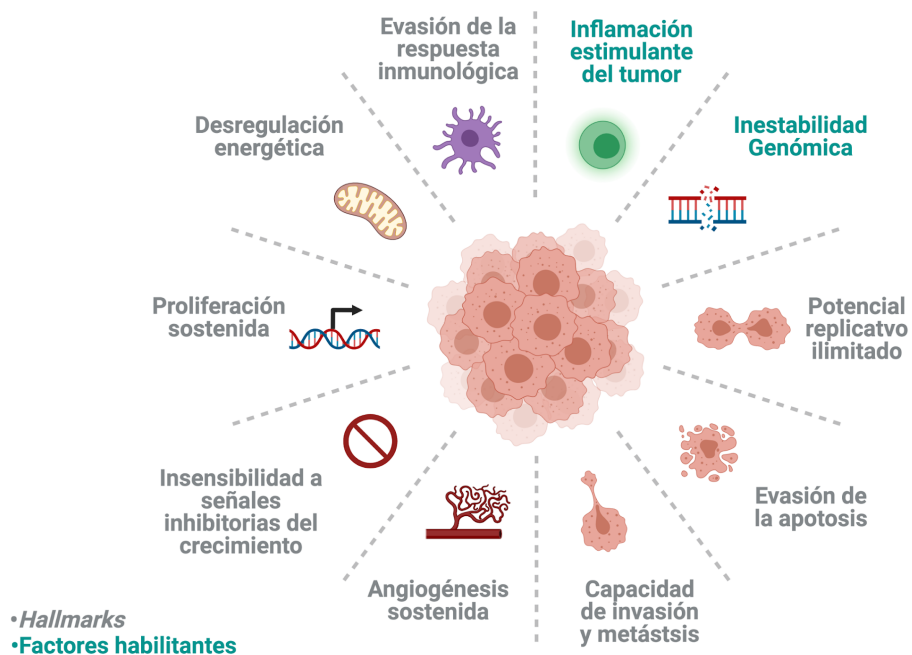


Figura 1. Alteraciones de las células cancerosas. Representación gráfica de los *Hallmarks* y factores habilitantes del cáncer propuestos por Hanahan y Weinberg (3,4). Creada con BioRender.com.

El Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), reportó que durante el 2019 la tasa de incidencia del CaMa en México fue de casi 19 casos por cada 100 mil habitantes, presentándose, principalmente, en personas de 60 a 64 años de edad y afectando a 104.5 mujeres y 1.03 hombres por cada 100 mil habitantes (5). Por cada 100 mil mujeres de 20 años o más se produjeron 17.1 defunciones derivadas de esta neoplasia. Al estratificar a las pacientes fallecidas por CaMa de acuerdo con su edad al momento de la muerte, la minoría (1%) tenía entre 15 a 29 años, el 13% entre 30 a 44 años, el 38% entre 45 a 59 años y la mayor parte (48%) murió después de los 59 años (7).

El CaMa en México aumentó del 2010 al 2019 y fue durante este último cuando se registró la mayor tasa de incidencia entre la población femenina con 35.24 casos nuevos

por cada 100 mil mujeres de 20 años o más. No obstante, se pronostica que para el 2040 la incidencia de esta enfermedad aumente a nivel mundial y en México un 56.7% y 51.5%, respectivamente, en relación con el número de casos registrados en la actualidad (6).

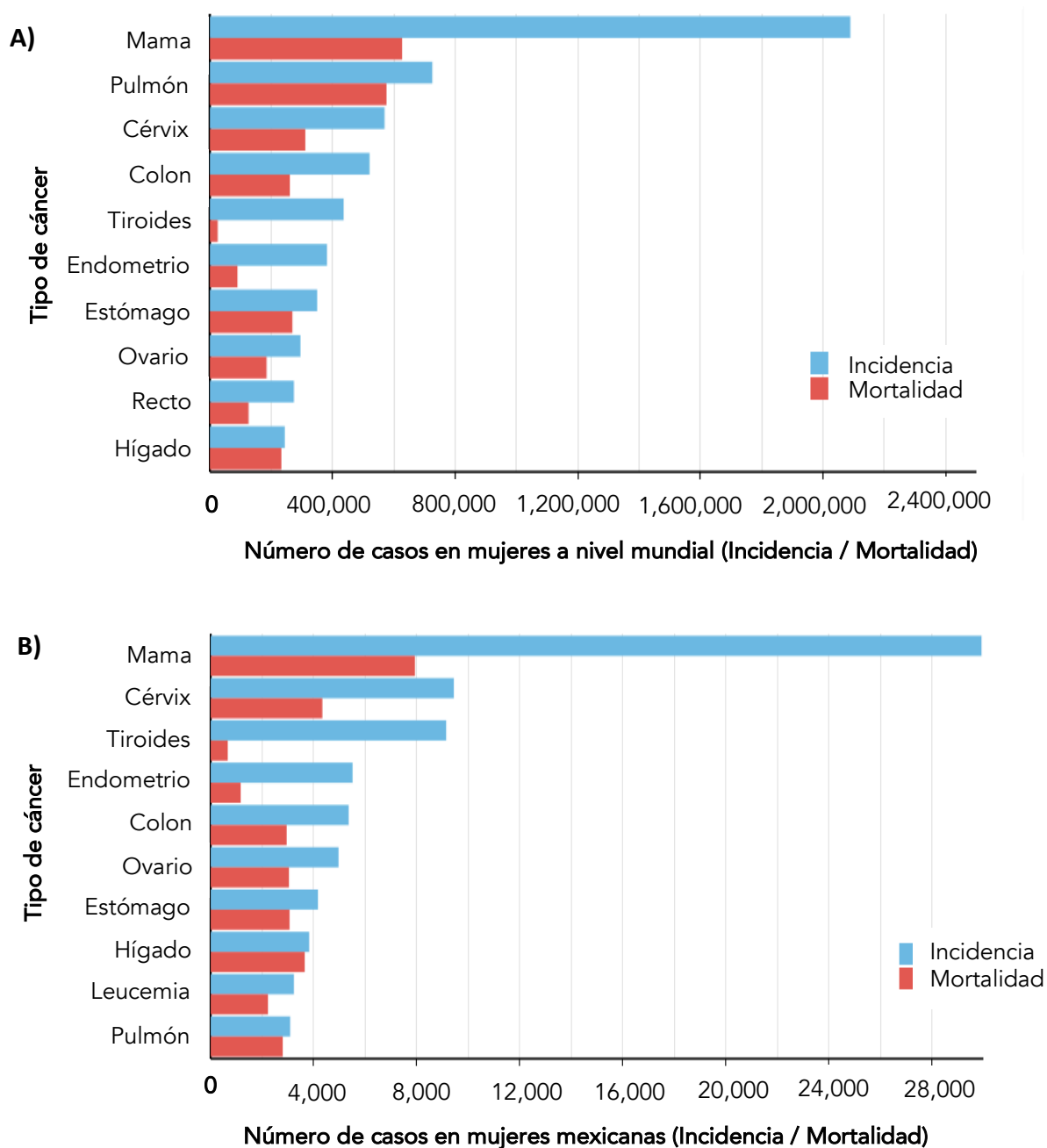


Figura 2. Estadísticas del CaMa. A) El número de casos de incidencia y mortalidad de CaMa reportados durante el 2020 señala que éste se trata del tumor más frecuente entre la población femenina a nivel mundial. B) En México, la neoplasia que más afecta a las mujeres (incidencia y mortalidad) es el CaMa. Tomado y modificado de GLOBOCAN: <https://gco.iarc.fr/today/home>. Revisado en: febrero - 2021.

4. Diagnóstico del Cáncer de Mama

El diagnóstico integral del CaMa se basa en un examen triple que comprende el estudio clínico de las pacientes con el objetivo de conocer la historia clínica y realizar una exploración física exhaustiva de las mismas. Las pruebas de imagen suelen jugar un papel muy importante en la detección de esta enfermedad, siendo la mamografía el estándar de oro; sin embargo, también el ultrasonido y la resonancia magnética pueden ser de gran utilidad. Ante la identificación de alguna posible lesión maligna durante el examen clínico y en las pruebas de imagen, es necesario tomar una biopsia de la lesión para su posterior estudio histológico, en el cual, el patólogo deberá determinar si se trata o no de una lesión maligna, el tipo y el grado histológico (atipia nuclear, número de mitosis y semejanza con estructuras glandulares normales), así como, las características inmunohistoquímicas de la lesión (8).

5. Clasificación del Cáncer de Mama

Actualmente, la clasificación del CaMa se basa en el estudio de las características histológicas y moleculares de los tumores. La clasificación molecular puede realizarse mediante una aproximación inmunohistoquímica o a través del análisis del perfil de expresión génica de RNA mensajeros (mRNA) del tumor. Los subtipos del CaMa proporcionan información sobre el pronóstico y orientan la toma de decisiones relacionadas con el tratamiento de las pacientes (9,10).

5.1. Subtipos Histológicos

La clasificación histológica del CaMa contempla la existencia de lesiones pre-invasivas (*in situ*) e invasivas (infiltrantes), ambos casos pueden ser categorizados en ductales o lobulillares cuya principal diferencia radica en que los últimos no expresan la molécula de adhesión E-cadherina, el Receptor 2 del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano (HER2) ni el Receptor del Factor de Crecimiento Epidermal (EGFR), mientras que sí expresan las citoqueratinas 1, 5, 10 y 14, el Receptor de Estrógeno (RE) y el Receptor de Progesterona (RP). Por su parte, los tumores ductales expresan las citoqueratinas 5, 6, 8, 14, 17 y 18, y pueden expresar o no el RE, RP, HER2 y EGFR (8,11–13).

El carcinoma ductal *in situ* puede progresar a cáncer infiltrante que suele ser unilateral, mientras que el carcinoma lobulillar *in situ* es considerado un factor de riesgo, más que un precursor, para el desarrollo de cáncer infiltrante y, usualmente, es bilateral (10). El tipo

histológico más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante que constituye del 70 al 85% de los casos (8).

5.2. Subtipos Inmunohistoquímicos

El estudio molecular del CaMa ha permitido identificar la existencia de marcadores proteicos que han sido de gran utilidad en el ámbito clínico para la clasificación inmunohistoquímica de los tumores mamarios:

- **Receptor de Estrógeno (RE):** los receptores de estrógeno forman parte de una gran familia de reguladores transcripcionales nucleares activados por moléculas esteroideas (estrógeno). Se estima que alrededor del 75% de los tumores mamarios expresan estos receptores. La unión del estrógeno al RE desencadena la dimerización de este último, su posterior translocación al núcleo y su unión a elementos de respuesta a estrógeno que se encuentran en las regiones promotoras de sus genes blanco para la modulación de su transcripción. La expresión de este receptor es de buen pronóstico, ya que, está asociada con una buena respuesta al tratamiento hormonal de las pacientes (14,15).
- **Receptor de Progesterona (RP):** al igual que los RE, los RP pertenecen a una gran familia de reguladores transcripcionales nucleares activados por moléculas esteroideas. Este receptor es activado por progesterona y su mecanismo de acción es similar al del RE, pero sus sitios de unión en el núcleo son elementos de respuesta a progesterona. Se ha observado que las pacientes que expresan este receptor tienen un mejor pronóstico que aquellas que no lo expresan (15,16).
- **Receptor 2 del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano (HER2):** la activación de HER2 implica la formación de heterodímeros con cualquier otro de los miembros de la familia HER después de la unión de éstos con su ligando; no obstante, en la actualidad no se conoce un ligando específico para HER2. Tras su dimerización, estos receptores son fosforilados activando cascadas de señalización relacionadas con distintos procesos celulares, tales como, proliferación, supervivencia, motilidad y adhesión (17). La sobreexpresión de este receptor está asociada con una enfermedad agresiva, una alta recurrencia y una menor tasa de supervivencia (18).

Basado en la expresión de estos marcadores inmunohistoquímicos, los tumores mamarios pueden clasificarse en Luminal A y Luminal B que se caracterizan por expresar receptores hormonales, HER2 que expresa HER2 o Triple Negativo (TNBC, de las siglas en inglés de *Triple Negative Breast Cancer*) que no expresa ninguno de estos tres marcadores

(9). En la Tabla 1 se resume el estado de los marcadores inmunohistoquímicos en los diferentes subtipos moleculares del CaMa y su correspondencia con los subtipos moleculares por perfiles de expresión génica de los que se hablará a continuación.

5.3. Subtipos de expresión génica

El desarrollo de nuevas tecnologías para el análisis genómico hizo posible un mejor entendimiento de la biología molecular del CaMa proporcionando también información importante para su abordaje clínico.

En el 2000, Perou y Sorlie evaluaron el perfil de expresión génica de 65 muestras de CaMa mediante microarreglos, encontrando 496 genes cuya variación en los niveles de expresión era alta entre individuos pero baja entre muestras de una misma paciente. Con base en sus hallazgos, este grupo de investigación propuso que los tumores mamarios podían agruparse en subtipos según sus patrones de expresión génica de mRNA. Esta clasificación fue refinada y finalmente contempla la existencia de cuatro subtipos del CaMa: Luminal A, Luminal B, *HER2-enriched* y *Basal-like* que muestran diferencias significativas en el desenlace clínico de las pacientes (19–22) (Tabla 1).

6. Herramientas para la clasificación y el pronóstico en Cáncer de Mama

Aunque la clasificación del CaMa propuesta por Perou y Sorlie en el 2000 es de gran utilidad en el abordaje de las pacientes oncológicas, el análisis rutinario de datos generados con microarreglos resulta complicado en el ámbito clínico. Debido a ello, se desarrolló el *PAM50* que consiste en una firma de 50 genes que permite clasificar los tumores mamarios embebidos en parafina en alguno de los cuatro subtipos del CaMa por expresión génica mediante RT-qPCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa Transcripción Reversa Cuantitativa). Esta firma molecular también proporciona un índice *ROR score* (de las siglas en inglés de *Risk of Recurrence*), el cual permite asignar a las pacientes a una categoría de riesgo (baja, intermedia o alta) correlacionada con una probabilidad de recaída a diez años (20,23,24).

Además del *PAM50*, existen otras herramientas de gran utilidad para la clasificación, pronóstico y predicción de respuesta a tratamiento de las pacientes con CaMa.

Tabla 1. Subtipos tumorales inmunohistoquímicos y de expresión génica (mRNA) del Cáncer de Mama y sus características (8,14,25) .

Subtipo de Cáncer de Mama		Marcadores inmunohistoquímicos	Prevalencia (%) sobre el total de casos	Pronóstico	Supervivencia relativa a 5 años
Aproximación inmunohistoquímica	Aproximación por expresión génica				
Luminal A	Luminal A	RE+, RP+, HER2 –	50 - 60	Bueno	94.3%
Luminal B	Luminal B	RE+, RP+/-, HER2 +/-	10 - 20	Bueno	90.5%
HER2+	HER2- <i>enriched</i>	RE-, RP-, HER2+	15 - 20	Malo	84.0%
Triple Negativo	Basal- <i>like</i>	RE-, RP-, HER2 -	10 - 20	Malo	76.9%

El test *Oncotype Dx* es un panel de 21 genes, 16 asociados con CaMa y cinco de referencia, evaluado en muestras de RNA de tejido tumoral embebido en parafina mediante PCR transcripción reversa. Esta herramienta proporciona el riesgo de recaída (bajo, intermedio o alto) a diez años en pacientes con CaMa con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, sin ganglios afectados, en etapa I o II. Asimismo, proporciona la probabilidad de que la paciente responda a la quimioterapia después de la cirugía (26–28).

Otra herramienta con valor pronóstico y predictivo es el test *Mamma Print*, que consiste en un panel de 70 genes evaluable en RNA proveniente de muestras de tumores mamarios frescos mediante microarreglos. Esta herramienta es útil para establecer el riesgo de recaída (bajo o alto) a diez años y la probabilidad de desarrollar metástasis. Puede ser utilizado en pacientes con tumores mamarios menores a 5 cm, sin afectación ganglionar y de forma independiente al estado de los receptores hormonales y HER2 (26,28,29).

Adicionalmente, podemos encontrar la firma pronóstica *Prosigna* basada en el análisis de los genes considerados por *PAM50* en conjunto con las características clínico-patológicas de las pacientes. Este test calcula el riesgo de recaída (bajo, intermedio o alto) a diez años en pacientes con CaMa positivo a receptores hormonales, en etapa I o II sin afectación ganglionar o II con máximo tres ganglios afectados (30,31).

Estas herramientas de análisis molecular son de gran utilidad en el abordaje del CaMa y se basan en el estudio de mRNA. Sin embargo, es importante señalar, que existen otras clases de RNA cuyo estudio también podría ser relevante para un mejor entendimiento de esta enfermedad.

7. Genoma humano: regiones no codificantes

Por varios años se pensó que las regiones del genoma no codificantes de proteínas eran DNA basura, sin función alguna. Con el tiempo, tras la publicación de la secuencia del genoma humano en el 2001, se determinó que sólo cerca del 2% del genoma codificaba pero cerca del 75% era capaz de transcribirse (32–34). De acuerdo con el *Human GENCODE*, a la fecha (julio del 2021) se estima que existen alrededor de 60,649 genes (35). A pesar de que este número varía a través del tiempo, se sabe que pocos de ellos generan mRNA, mientras que el resto da origen a RNA no codificante (ncRNA, por sus siglas en inglés).

Los ncRNA pueden agruparse en pequeños o largos según su tamaño. Los RNA pequeños tienen una longitud menor a los 200 nucleótidos (nt) y como ejemplos de ellos están los

RNA micros (miRNA), RNA ribosomales, RNA pequeños nucleares y RNAs pequeños nucleolares. Por otra parte, podemos encontrar a los RNA largos no codificantes (lncRNA) de tamaño mayor o igual a los 200 nt (35,36).

8. RNA largos no codificantes

Los lncRNA son transcritos cuya longitud oscila, usualmente, entre los 1,000 y 10,000 nt. La mayor parte de los que han sido anotados en bases de datos comparten características con los mRNA debido a que son generados por la enzima RNA Polimerasa II y sufren de modificaciones post-transcripcionales al ser adicionados con una caperuza en su extremo 5' y una cola de poli-A en el extremo 3', además de que también pasan por un proceso de *splicing* alternativo (37,38). No obstante, a diferencia de sus homólogos codificantes, los lncRNA no son tan abundantes, albergan pocos exones (en promedio dos o tres), su secuencia está menos conservada y ejercen su función principalmente en el núcleo celular (Figura 3) (39–41). Actualmente, hay reportados 48,752 lncRNAs en humanos (35).

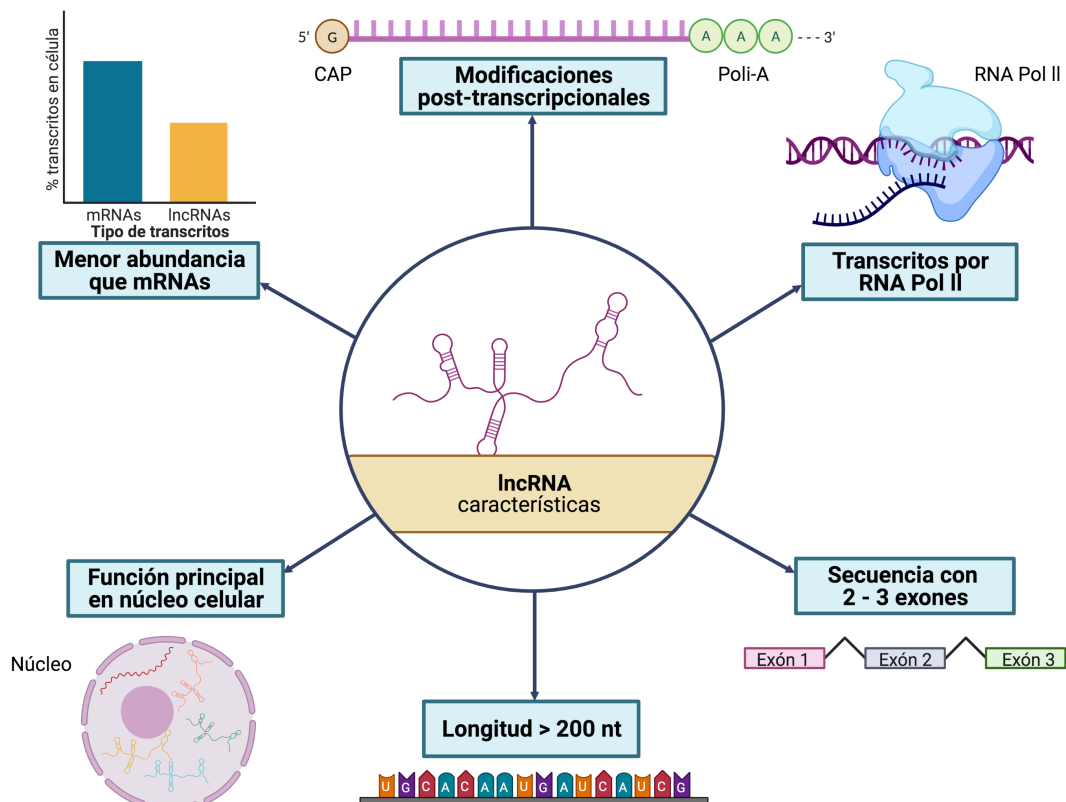


Figura 3. Características de los lncRNA. Se ilustran las principales características generales de los lncRNA. Tomada y modificada de: Beltrán (42). Creada con: BioRender.com.

8.1. Clasificación de los lncRNA

La clasificación de los lncRNA puede realizarse basándose en sus distintas características. De acuerdo con la localización genómica del *locus* a partir del cual se transcriben, los lncRNA que se originan a partir de una secuencia ubicada entre dos genes codificantes se denominan intergénicos (lincRNA), pero también existen transcritos que se generan a partir de secuencias promotoras (pncRNA), *enhancers* (eRNA), exónicas o intrónicas (Figura 4A) (37,40).

Por otra parte, con base en la orientación que guardan respecto a genes codificantes, los lncRNA son intergénicos, cuando no intersectan el *locus* de un mRNA, o intragénicos, cuando sobrelapan o se encuentran hasta 5 kilobases (kb) alejado de uno (Figura 4B) (38,43,44). A su vez, los lncRNA intragénicos que se transcriben en la misma dirección que su mRNA son considerados sentido, mientras que los antisentido lo hacen en dirección contraria (Figura 4C) (43,45). Los transcritos antisentido pueden ser divergentes, cuando se generan a partir de un promotor con actividad bidireccional, o convergentes, cuando su transcripción parte de un promotor y abarca una región de la hebra contraria a partir de la cual se genera el mRNA de un gen distinto (Figura 4D) (36,44).

En relación con su localización subcelular, los lncRNA pueden ser considerados transcritos citoplasmáticos, nucleares o ambos. También pueden ser clasificados con base en los distintos mecanismos bajo los cuales actúan (46). Bajo este orden de ideas podemos encontrar a los lncRNA:

- **Guías:** su unión a proteínas con actividad reguladora o enzimática, tales como factores de transcripción y complejos remodeladores de la cromatina, las conduce hacia los *loci* genómicos en los cuales deben ejercer su función (37,47,48).
- **Andamios:** funcionan como plataforma facilitadora de la interacción o el ensamblaje entre dos o más moléculas, como en el caso de complejos de ribonucleoproteínas o remodeladores de la cromatina (37,47,48).
- **Señuelo:** contienen en su secuencia sitios de unión a diversas moléculas, tales como, secuencias de DNA, miRNA, factores de transcripción, proteínas con actividad catalítica y subunidades de grandes complejos proteicos. La unión del lncRNA señuelo a sus moléculas blanco disminuye la disponibilidad de éstas, regulando negativamente su actividad efectora (37,47,48).

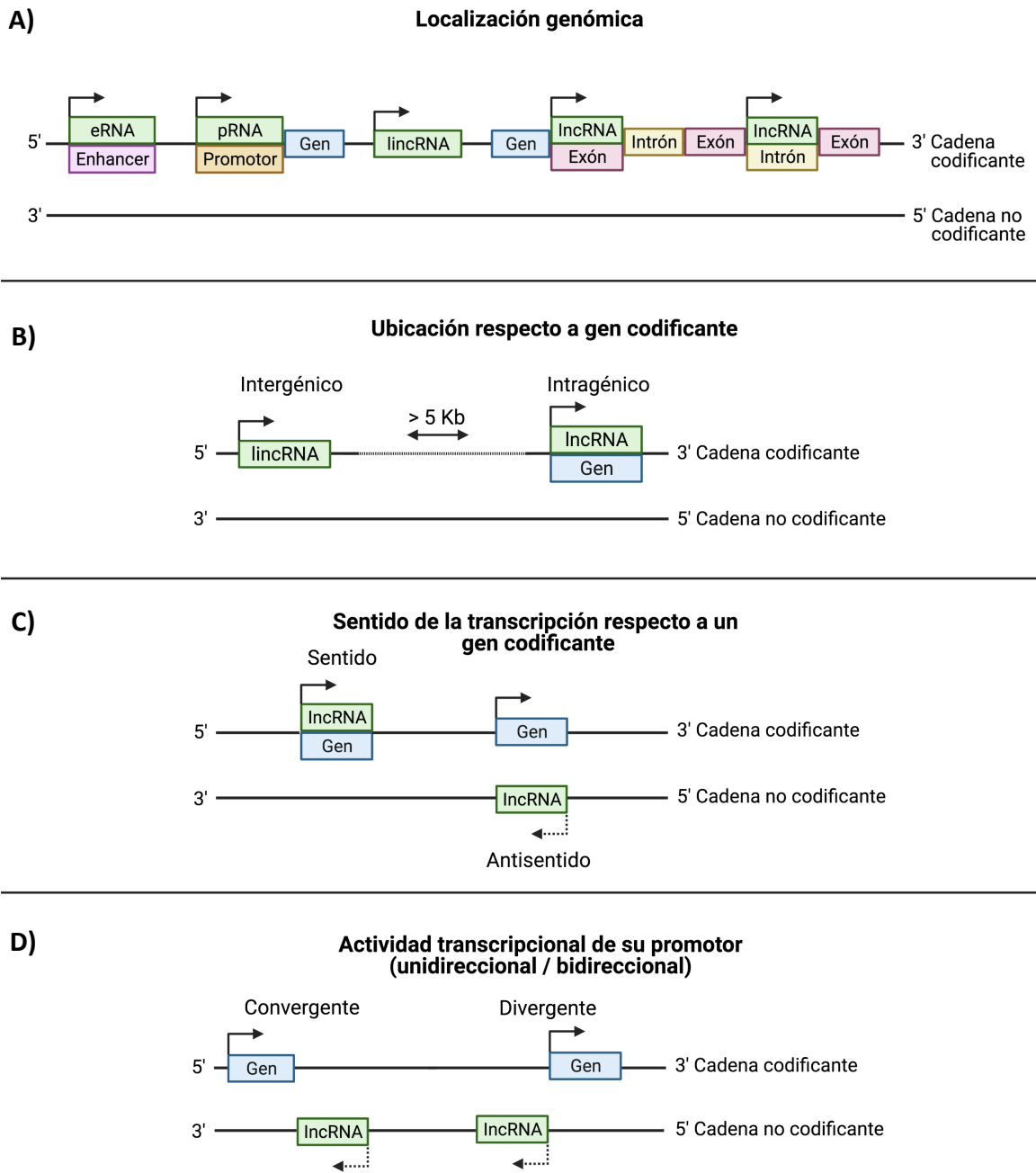


Figura 4. Clasificación de los lincRNA. A) De acuerdo con su localización genómica los lincRNA pueden ser eRNA, pRNA, lincRNA, lincRNA exónicos o intrónicos dependiendo de si se transcriben a partir de una secuencia *enhancer*, promotora, intergénica, exónica o intrónica, respectivamente. B) Por su ubicación respecto a un gen codificante los lincRNA pueden ser intergénicos, alejados ≥ 5 kb de uno, o intragénicos, cuando sobrelapan o están < 5 kb de uno. C) Basado en el sentido de su transcripción respecto a su gen codificante los lincRNA intragénicos pueden ser sentido o antisentido. D) Dependiendo de la actividad transcripcional de su promotor, unidireccional o bidireccional, existen lincRNA convergentes o divergentes. Creada con: BioRender.com.

Las distintas funciones que los lncRNA pueden llevar a cabo para regular la expresión génica, en ocasiones, requieren que estos transcritos tengan más de un mecanismo de acción.

8.2. Funciones de los lncRNA

Actualmente, se sabe que los lncRNA pueden llevar a cabo distintas funciones biológicas mediante su interacción con secuencias de DNA, RNA y proteínas. Estos transcritos son capaces de ejercer una regulación de la expresión de génica por mecanismos epigenéticos, transcripcionales, post-transcripcionales, traduccionales y post-traduccionales (49,50).

La función reguladora de los lncRNA puede ser en *cis*, cuando actúan en una región genómica ubicada en el mismo cromosoma a partir del cual se transcribieron, o en *trans*, cuando sus sitios blanco están en un cromosoma distinto al de origen de su transcripción (50,51).

A nivel epigenético, estos transcritos actúan principalmente en el núcleo modulando la estructura de la cromatina a través de la modificación de histonas (metilación o acetilación) mediante su interacción con enzimas histona metil o acetil transferasas y desmetilasas o desacetilasas, así como, reclutando complejos proteicos que la modifican (Figura 5A). Aunado a ello, estos transcritos pueden regular la metilación del DNA, reclutando DNA metil-transferasas a las regiones promotoras de sus genes blanco (Figura 5B) (49,52).

Desde otra perspectiva, a nivel transcripcional los lncRNA pueden formar triples hélices con secuencias promotoras, evitando así su unión con factores de la transcripción (Figura 5C, izquierda), del mismo modo pueden reclutar a estos últimos promoviendo la transcripción génica (Figura 5C, derecha) (53). Estos transcritos también pueden fungir como eRNA promoviendo la unión de sus genes blanco con moléculas activadoras de la transcripción (Figura 5D) (54).

A nivel post-transcripcional, los lncRNA pueden actuar en la regulación de la expresión génica al cooperar con factores de *splicing* en el procesamiento del mRNA (Figura 5E) o regular la estabilidad de los mRNA formando una doble hélice lncRNA – mRNA (Figura 5F). Además, estos transcritos pueden fungir como RNA competidores endógenos (ceRNA) o RNA esponjas, secuestrando miRNA (Figura 5G) (52,55,56).

Como mecanismos de regulación de la traducción, los lncRNA pueden interactuar con la maquinaria molecular necesaria para este proceso y regular la traducción de sus homólogos codificantes (Figura 5H). Finalmente, también pueden tener un efecto en la modificación

post-traduccional de algunas proteínas regulando su fosforilación, ubiquitinación y acetilación (Figura 5I) (52).

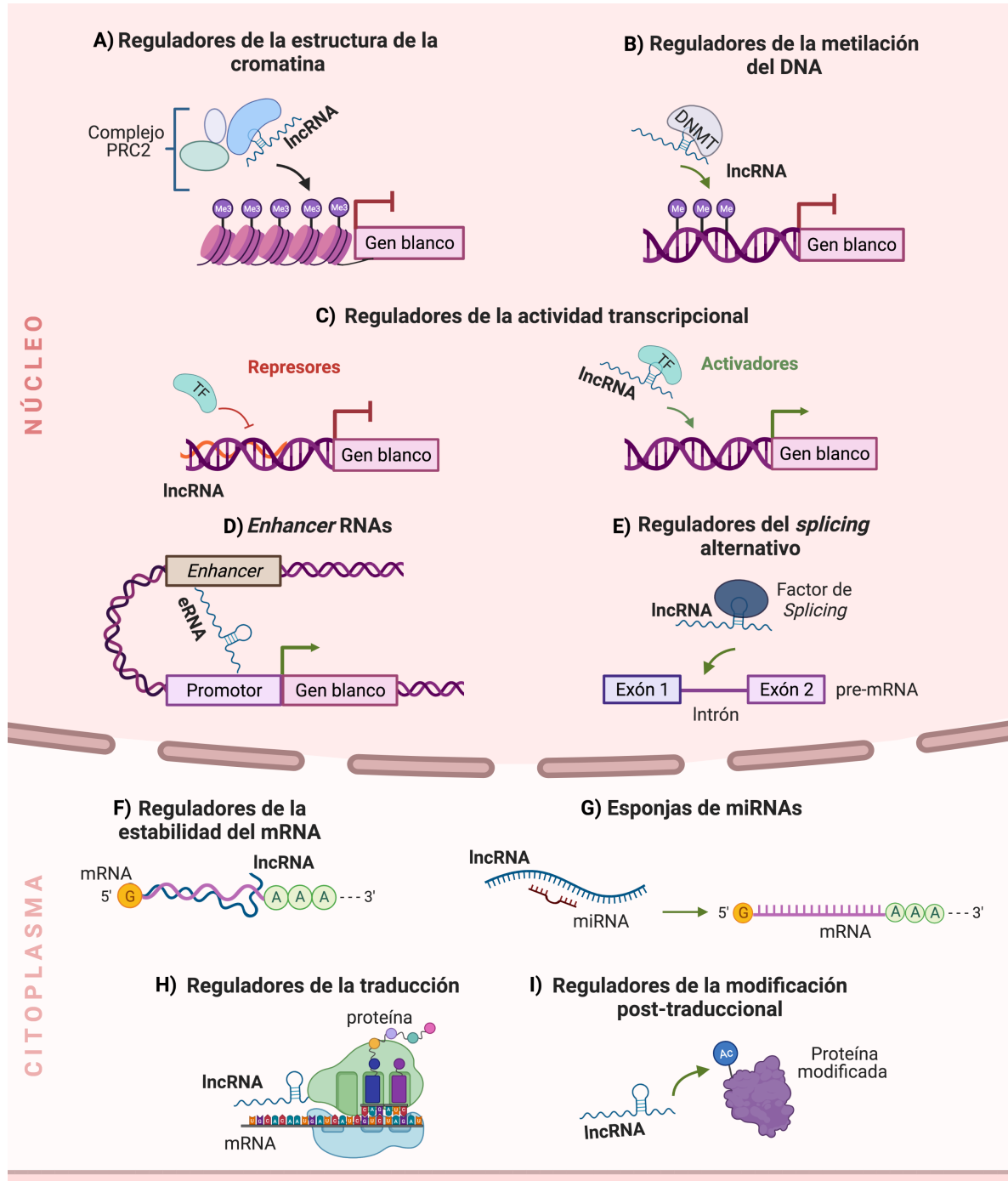


Figura 5. Funciones de los lncRNA. Los lncRNA son capaces de regular la expresión génica en el compartimento nuclear o citoplasmático de la célula, llevando a cabo diferentes funciones. Creada con: BioRender.com.

9. Los lncRNA pueden ser marcadores pronóstico en CaMa

Se ha encontrado que los lncRNA están constantemente desregulados en diversos tipos de cáncer, en donde la expresión anormal de estos transcritos es de vital importancia para el desarrollo y la progresión del fenotipo maligno, debido a que los transcritos oncogénicos promueven procesos como el crecimiento, la proliferación, la metástasis e invasión (57).

Como ejemplo del papel que juegan los lncRNA en el desarrollo de esta enfermedad está el lncRNA *Plasmacytoma Variant Translocation 1 (PVT1)*, cuya expresión está alterada en TNBC y es capaz de regular la estabilidad de KLF5¹ provocando la sobreexpresión de β -catenina. Los niveles altos de este transcrito se encontraron asociados a una menor supervivencia de las pacientes con CaMa (59). Por otra parte, *DSCAM Antisense RNA 1 (DSCAM-AS1)* está altamente expresado en tumores mamarios ER+ y puede promover la expresión de *FOXA1* y el $ER\sigma$, que a su vez regulan la transcripción de *DSCAM-AS1*, al reclutar a YBX1² hacia las regiones promotoras de estos genes. La alta expresión de este lncRNA se correlaciona con una escasa supervivencia global de las pacientes con CaMa ER+ (60). La desregulación de *PVT1* y *DSCAM-AS1* conlleva a la progresión tumoral (59,60).

Otro lncRNA del que se conoce el valor pronóstico en CaMa es el transcrito *Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1 (MALAT-1)* que se encontró sobreexpresado, inicialmente, en cáncer de pulmón, pero en investigaciones posteriores se observó que está desregulado en 20 tipos distintos de tumores en los que correlaciona su nivel alto de expresión con la progresión y metástasis, haciéndolo un marcador de mal pronóstico (61). Del mismo modo el lncRNA *HOX Transcript Antisense RNA (HOTAIR)* juega un papel clave en el inicio y progresión de diferentes tipos de cáncer y promueve la malignidad porque está involucrado en procesos que afectan la proliferación, apoptosis e invasión celular promoviendo así la carcinogénesis. El estudio de su expresión es útil para determinar la etapa de la enfermedad en la que se encuentra una paciente y para predecir su probabilidad de supervivencia a cierto tiempo (62). Los niveles altos de estos dos lncRNA se asocian con una menor supervivencia global en CaMa, debido a esto se considera que podrían ser útiles como marcadores pronóstico (61,63).

El estudio de los lncRNA y la caracterización de su valor pronóstico en CaMa puede contribuir a mejorar el abordaje del paciente oncológico al proporcionar información

¹ **KLF5**: proteína activadora de la transcripción que se une a las regiones promotoras de sus genes blanco, promoviendo su expresión (58).

² **YBX1**: proteína de unión a DNA y RNA implicada en la transcripción, traducción y *splicing* del pre-mRNA, entre otros procesos (58).

relacionada con el tiempo de supervivencia global o libre de enfermedad, así como la probabilidad de desarrollar resistencia al tratamiento. La labor de investigación en torno a estos posibles marcadores ha sido posible, en parte, gracias al desarrollo y uso de distintas bases de datos genómicos para la investigación del cáncer.

10. Las bases de datos genómicos como herramientas para el estudio de los lncRNA

En la actualidad existen bases de datos genómicos que funcionan como repositorios de información relacionada con las alteraciones moleculares a nivel de DNA, RNA, marcas epigenéticas y proteínas, existentes en diferentes tipos de tumores. Algunas de ellas han sido de gran utilidad para un mejor entendimiento de la biología molecular del cáncer debido a que son de acceso público a nivel internacional, lo que da oportunidad a diferentes grupos de investigación de generar conocimiento nuevo a partir de esos datos.

Una de las bases de datos con mayor relevancia en el estudio del cáncer es *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) que consiste en un proyecto coordinado por el *National Cancer Institute* y el *National Human Genome Research Institute*. TCGA lleva a cabo el mapeo de las alteraciones genómicas, transcriptómicas y epigenómicas existentes en 33 tipos de tumores, entre los que se encuentra el CaMa. El objetivo de TCGA es generar un catálogo de alteraciones moleculares en distintas neoplasias para apoyar la investigación y así, mejorar el diagnóstico, tratamiento y prevención de estas enfermedades (64,65). Esta base de datos cuenta con información clínica y genómica de más de 11,000 individuos, cuyas muestras pasan por un proceso que consiste en la colección, generación de análisis moleculares, secuenciación, análisis y publicación de datos al alcance de la comunidad científica (66).

Además, existen herramientas web de análisis que permiten explorar de forma interactiva el contenido de bases de datos genómicos como TCGA, tal es el caso de *USC XENA* y *cBioPortal* que cuentan con información de cohortes de pacientes con distintos tipos de cáncer y permiten analizar la correlación entre diversos datos clínicos (sexo, tipo histológico, supervivencia global y libre de recaída, etc.) y genómicos (mutaciones, alteraciones en el número de copias y niveles de expresión génica, entre otros), facilitando el acceso a estos (67,68).

Asimismo, para poder identificar lncRNA de importancia clínica e indagar sobre sus mecanismos de acción y funciones, resulta informativo llevar a cabo análisis de correlación

entre sus niveles de expresión y variables clínicas en grandes cohortes de pacientes. El conocimiento de su estado en líneas celulares transformadas también puede ser de interés para algunos grupos de investigación que quieran caracterizar su papel funcional. Bajo este orden de ideas se desarrolló *Expresión Atlas*, una base de datos que proporciona información sobre la expresión de genes y proteínas en diferentes organismos, tejidos, etapas del desarrollo, condiciones o tipos celulares (69).

Las bases de datos genómicos y las herramientas web de análisis para su exploración han sido útiles para la comunidad científica debido a que permiten a los usuarios explorar grandes conjuntos de datos, así como desarrollar hipótesis biológicas relacionadas con genes que pudieran estar alterados en cáncer, entre ellos los lncRNA.

11. Antecedentes directos del valor pronóstico de los lncRNA en CaMa obtenidos de bases de datos

En el Laboratorio de Genómica del Cáncer (LGC) del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) ha sido posible caracterizar el valor pronóstico de diversos lncRNA desregulados en CaMa a través del minado de bases de datos y herramientas web de análisis. Un ejemplo de ello es *FAM83H-AS1* que, con ayuda de TCGA, se encontró desregulado en 16 tipos de cáncer, estando sobreexpresado en pacientes con tumores mamarios. En esta neoplasia, los niveles altos de expresión de este lncRNA se asocian con una etapa clínica avanzada (II y III) y una menor supervivencia global de las pacientes con RE+ o RP+, lo que se sugiere que podría tratarse de un marcador de mal pronóstico (70).

Otro ejemplo, es el *LINC00460* que, mediante datos de TCGA, se observó desregulado en siete tipos de cáncer, estando sobreexpresado en tumores mamarios en el que la alta expresión correlaciona con el subtipo *Basal-like*. Estas observaciones se validaron en una cohorte de pacientes mexicanas con CaMa. Aunado a ello, se encontró que este lncRNA está mayormente enriquecido en líneas celulares triple negativo y su expresión es de buen pronóstico debido a que los niveles altos se asocian con una mayor supervivencia global (71).

Gracias al minado de bases de datos y a estos trabajos previos de nuestro grupo de investigación se encontró que existen más lncRNAs desregulados en CaMa de los cuales, todavía no se estudia su firma molecular ni su valor pronóstico en esta enfermedad, tal es el caso de *MAFA Antisense RNA 1 (MAFA-AS1)* (ENSG00000254338), un lncRNA que se encuentra desregulado en este tipo de tumores, se transcribe del cromosoma 8q24.3 de

forma antisentido al gen codificante *MAFA*, tiene una longitud aproximada de 2,130 nt y cuenta con dos exones, de los cuales ninguno tiene potencial codificante. Hasta el momento sólo se ha descrito una isoforma de este transcrito y aún se desconoce su valor pronóstico en CaMa (58).

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los lncRN funcionan como reguladores maestros de las funciones celulares y se ha visto que se encuentran constantemente desregulados en cáncer, favoreciendo la progresión tumoral. Aunque algunos lncRNAs ya han sido estudiados, de muchos de ellos aún se desconoce su expresión y su valor pronóstico en CaMa. Debido a que las bases de datos son un importante repositorio de información, en este estudio se propone un análisis exploratorio de la expresión de *MAFA-AS1* en muestras de pacientes con CaMa de dos cohortes distintas, lo que permitirá conocer su expresión entre los subtipos de CaMa y determinar si existe una asociación de los niveles de expresión de este lncRNA con distintas características clínicas y con la supervivencia global de las pacientes.

III. JUSTIFICACIÓN

El CaMa representa un problema importante de salud pública a nivel mundial debido a sus altas tasas de incidencia y mortalidad entre la población femenina. Recientemente, el estudio de los lncRNA en cáncer ha tomado relevancia por su papel como reguladores maestros en procesos biológicos claves en el desarrollo y progresión tumoral, pero también por su posible valor pronóstico en diversos tipos de tumores, incluidos los de mama. En una investigación previa realizada en nuestro laboratorio, se identificaron diversos lncRNA desregulados en CaMa, entre ellos *MAFA-AS1*, un lncRNA poco estudiado, por lo que caracterizar su expresión podría acercarnos a conocer su posible papel biológico y su valor pronóstico en esta enfermedad.

IV. OBJETIVOS

1. Objetivo general

Analizar la relación entre la expresión del lncRNA *MAFA-AS1* con las características clínico-patológicas y su valor pronóstico en Cáncer de Mama.

2. Objetivos específicos

2.1. Explorar los niveles de expresión de *MAFA-AS1* en líneas celulares y muestras de CaMa a través de bases de datos genómicos.

2.2. Determinar el valor pronóstico de *MAFA-AS1* en CaMa mediante un análisis de supervivencia global y su asociación con características clínico-patológicas con ayuda de bases de datos genómicos.

2.3. Medir los niveles de expresión de *MAFA-AS1* en un panel de líneas celulares y en muestras de CaMa de pacientes mexicanas mediante RT-qPCR.

2.4. Evaluar el valor pronóstico de *MAFA-AS1* y la asociación de su expresión con características clínico-patológicas en una cohorte de pacientes mexicanas con CaMa.

V. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

- **Tipo de estudio:** observacional de cohorte retrospectivo.
- **Población:** pacientes femeninas con diagnóstico histológico confirmado de CaMa en ambas cohortes (TCGA-BRCA y FUCAM-INMEGEN).
- **Tamaño de muestra:** Cohorte TCGA-BRCA n= 943 Cohorte FUCAM-INMEGEN n= 105
- **Tipo de muestreo:** probabilístico estratificado

VI. METODOLOGÍA

1. Selección de muestras

1.1. Cohorte de pacientes “*The Cancer Genome Atlas - Breast Cancer*” (TCGA-BRCA)

- **Criterios de inclusión:** se incluyeron en este estudio datos de expresión del lncRNA *MAFA-AS1* de pacientes con CaMa que contaran con datos clínicos y diagnóstico histológico confirmado de CaMa en etapas clínicas I a IV.
- **Criterios de exclusión:** se excluyeron de este estudio a las pacientes de las que no se conociera el subtipo molecular (*PAM50*) de CaMa.

1.2. Cohorte de pacientes “Fundación de Cáncer de Mama – INMEGEN” (FUCAM-INMEGEN)

- **Criterios de inclusión:** se incluyeron muestras tumorales de pacientes que contaran con diagnóstico histológico confirmado de CaMa en etapas clínicas I a IV, subtipificadas por inmunohistoquímica y de las cuales, se tuviera el consentimiento informado por escrito.
- **Criterios de exclusión:** se excluyeron de este estudio a las pacientes que presentaran otra neoplasia previa al momento del muestreo, a aquellas de las que no se conociera el subtipo molecular (inmunohistoquímica) de CaMa, que no contaran con datos clínicos o consentimiento informado.
- **Criterios de eliminación:** se eliminaron de este estudio a las pacientes cuyo material biológico (biopsia) fuera insuficiente o no adecuado para realizar estudios moleculares.

2. Estrategia computacional para la selección del lncRNA blanco de estudio y la evaluación de sus niveles de expresión en CaMa

2.1. Selección del lncRNA blanco de estudio

A partir de la base de datos *The Cancer LncRNome Atlas* (TCLA) se descargó una lista con 1148 lncRNA desregulados en CaMa. Se consideraron como posibles blancos de estudio los lncRNA con un *Fold Change* (Tumor/Normal) > 3.0 y un *False Discovery Rate* (FDR) < 0.001.

Posteriormente, se buscó en la base de datos *The Atlas of ncRNA in Cancer* (TANRIC) (<https://www.tanric.org>) cuáles de los lncRNA candidatos estaban asociados con la supervivencia global de pacientes con CaMa, para ello se estableció como criterio de selección un *Log-rank p-value* < 0.05.

Después, se indagó en la literatura utilizando la base de datos *Pubmed* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) y el buscador *Google Academics* para conocer cuáles de los lncRNA desregulados y asociados con la supervivencia global de pacientes con CaMa contaban con algún reporte previo de su papel pronóstico en esta neoplasia, eligiendo a los lncRNA de los que no hubiera información reportada. De este modo, se seleccionó como blanco de estudio al lncRNA *MAFA-AS1*.

2.2. Análisis de la expresión de *MAFA-AS1* en CaMa

Se descargaron valores de expresión de *MAFA-AS1* en líneas celulares de CaMa generados con RNA-seq a partir de la base de datos *Expression Atlas* (<https://www.ebi.ac.uk/gxa/home>). Después, se investigó la posible localización subcelular de este lncRNA en líneas celulares a través de *lncATLAS* (<https://lncatlas.crg.eu>).

De la herramienta web *UCSC Xena* (<https://xena.ucsc.edu>) se descargaron valores de expresión génica de *MAFA-AS1*. Los filtros utilizados para la selección de la información fueron: A) datos pertenecientes a la cohorte “TCGA TARGET GTEx”; B) que el sitio primario fuera tejido mamario; C) que el tipo de muestra se tratara de tejido normal o tumoral y D) que contara con datos de expresión génica de *MAFA-AS1*. Los datos de expresión fueron generados con RNA-seq, estaban normalizados en una escala $\text{Log}_2(\text{norm_count} + 1)$, eran de acceso libre y descargables en formato “.xls”. Además, se obtuvieron los datos clínicos correspondientes (edad, tipo histológico, subtipo molecular, etapa clínica, metástasis ganglionar, metástasis distante, defunción y tiempo de seguimiento) a partir de *cBioPortal* (<https://www.cbioportal.org>). Estos datos pertenecían a la cohorte “*Breast Invasive*

Carcinoma (TCGA, *PanCancer Atlas*)” y se parearon con los datos de expresión de *MAFA-AS1* con base en el ID de las muestras de ambas cohortes.

Se evaluaron los niveles de expresión génica de *MAFA-AS1* en muestras tumorales (n = 1092) en comparación con normales (n = 272) y, posteriormente, se excluyeron para la estratificación por subtipos moleculares, asociación de la expresión con características clínico–patológicas y evaluación de su valor pronóstico en CaMa a las pacientes de las que no se conociera el subtipo molecular por *PAM50* (n= 943). Los ID de las muestras utilizadas en cada análisis se muestran en el Anexo 1 (Tabla 1A y 1B), indicando si se trataba de tejido normal o tumoral.

3. Estrategia experimental para la validación de la expresión de *MAFA-AS1* en tumores y líneas celulares de CaMa

3.1. Colección de muestras

El Laboratorio de Genómica del Cáncer (LGC) del INMEGEN cuenta con un biobanco de muestras de tejido tumoral mamario fresco que fue construido con ayuda de la Fundación de Cáncer de Mama (FUCAM) mediante una colecta retrospectiva. Para este estudio se utilizaron 105 muestras tumorales colectadas durante los años 2008 al 2016, confirmadas como CaMa y subtipificadas mediante estudios histológicos e inmunohistoquímicos realizados por médicos patólogos de la misma institución. Adicionalmente, se cuenta con un biobanco de líneas celulares de CaMa, entre las que se incluyen: BT20, MDA-MB-453, MDA-MB-231, HCC-1187, HS-578, MDA-MB-468, MCF-7, ZR-75 y SKRB-3, así como una línea celular no transformada: MCF-10. Este estudio cuenta con el número de registro 07/2011/I ante la Comisión de Investigación del INMEGEN y fue aprobado por el Comité de Ética del mismo instituto con número de dictamen CEI 2016/18.

3.2. Extracción de RNA total a partir de líneas celulares

Las líneas celulares consideradas para este estudio fueron MDA-MB-468, MDA-MB-231, HCC-1187, HS-578, BT-20 y MDA-MB-453 (TNBC), MCF-7 y ZR-75 (Luminal A), SKBR-3 (HER2) y MCF-10A (no transformada). De cada una de ellas se procesó una cantidad inicial de material de $5 - 10 \times 10^6$ células. La extracción del RNA total a partir de líneas celulares se realizó empleando el protocolo modificado de *TRIzol™ Reagent User Guide* (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific) (Anexo 2).

3.3. Extracción de RNA total a partir de muestras de tejido tumoral fresco

Para llevar a cabo la extracción de RNA a partir de muestras de tejido tumoral fresco se empleó el protocolo *AllPrep DNA/RNA Mini Kit (50)* (QIAGEN) con modificaciones (Anexo 3).

3.4. Cuantificación de ácidos nucleicos

La cuantificación del RNA total obtenido a partir de las muestras de tejido tumoral y de líneas celulares se realizó mediante la técnica de espectrofotometría con el equipo *NanoDrop ONE* (THERMO, Scientific). Para evaluar la pureza de las muestras se emplearon los *ratios* 260/280 y 260/230, considerando que las muestras estaban mayormente puras entre más cercanos fueran a 2.0 y 2.0 - 2.2, respectivamente. La integridad del RNA total de las líneas celulares fue evaluada mediante un gel de agarosa al 1%.

3.5. Síntesis de cDNA a partir de RNA total

Para la conversión de RNA a cDNA se llevó a cabo un ensayo de transcripción reversa (RT, por las siglas en inglés de *Reverse Transcriptase*) de acuerdo con lo establecido en el protocolo *High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit* (Applied Biosystems™). Para ello, se partió de 100 ng de RNA total en un volumen de 10 μ L agua libre de nucleasas a los cuales, se les adicionaron 10 μ L de Mix para RT preparado de acuerdo con la Tabla 2:

Tabla 2. Cantidades en μ L de los reactivos empleados para llevar a cabo una reacción de RT.

Reactivo	Volumen por reacción (μ L)
RT <i>Buffer</i> (10x)	2.0
dNTP <i>Mix</i> (100 mM)	0.8
<i>MultiScribe Reverse Transcriptase</i> (50 U/ μ L)	1.0
<i>Random Primers</i> (10x)	2.0
Agua libre de nucleasas	4.2
Total	10.0

3.6. Ensayo de RT-qPCR

La cuantificación de la expresión del lncRNA *MAFA-AS1* (Hs04942155_m1)³ se realizó mediante ensayos de RT-qPCR con sondas TaqMan con tres réplicas técnicas para cada

³ El tamaño del amplicón de *MAFA-AS1* generado con este ensayo es de 80 nt.

muestra. Para ello, se utilizó como control endógeno el gen *SCARNA-5* (Hs03298717_s1)⁴. El mix de reacción se preparó de acuerdo a como se indica a continuación (Tabla 3):

Tabla 3. Cantidades en μL de los reactivos y muestra (cDNA) empleados para llevar a cabo una reacción de qPCR en un volumen final de reacción de 10 μL .

Reactivo	Volumen por reacción (μL)
<i>TaqMan Universal Master Mix</i> (2x) (Applied Biosystems)	5
Agua libre de nucleasas	3.5
<i>TaqMan® Gene Expression Assays</i>	0.5
cDNA	1.0
Total	10.0

La cuantificación de la expresión de *MAFA-AS1* se llevó a cabo bajo un enfoque relativo con el método comparativo $2^{-\Delta\text{Ct}}$ (74):

$$2^{-\Delta\text{Ct}} = [\text{Ct del gen de interés} - \text{Ct del control endógeno}]$$

3.7. Análisis estadístico

Los niveles de expresión de *MAFA-AS1* se evaluaron de forma global en CaMa y también por subtipo molecular *PAM50*. Las diferencias estadísticamente significativas entre grupos se determinaron mediante las pruebas *U de Mann Whitney*, *Kruskal-Wallis* y *Dunn*. Por otro lado, la evaluación de la asociación de la expresión de *MAFA-AS1* con las características clínico-patológicas: edad, tipo histológico, subtipo molecular (*PAM50* o inmunohistoquímica) se llevó a cabo mediante la prueba *Chi cuadrada*. Los análisis de supervivencia *Kaplan-Meier* se realizaron mediante la prueba estadística *Log-Rank* considerando grupos de pacientes con baja y alta expresión de *MAFA-AS1*. Para estos análisis se consideró como significativo un valor de *p-value* < 0.05.

Todas las pruebas estadísticas fueron realizadas en *Rstudio* versión 1.1.463. Los gráficos de barras, caja y bigote, curvas de supervivencia y mosaicos fueron generados con las paqueterías *ggplot2*, *survminer* y *ggmosaic*, respectivamente.

⁴ *SCARNA-5* ha demostrado ser un buen gen de referencia para ensayos de RT-qPCR debido a su expresión estable en diferentes tejidos (72). En nuestro grupo de investigación se han publicado distintos trabajos en donde se emplea a este gen como control endógeno (70,71,73). Como parte de este proyecto, el tamaño del amplicón de *SCARNA-5* fue de 85 nt.

VII. RESULTADOS

1. El lncRNA *MAFA-AS1* se encuentra sobreexpresado en CaMa

Se identificaron 219 lncRNA diferencialmente expresados en CaMa (*Fold Change* > 3.0 y *FDR* < 0.001), de los cuales, cuatro se asociaron con la supervivencia global de pacientes con esta neoplasia (*Log-rank p-value* < 0.05). Sólo el lncRNA *MAFA-AS1* (ENSG00000254338) y el *LINC00926* (ENSG00000247982) no contaban con reportes previos relacionados con su valor pronóstico en CaMa. Finalmente, se seleccionó como blanco de estudio a *MAFA-AS1* debido a que su valor de *Log-rank p-value* fue marginalmente más significativo que el del *LINC00926* (*Log-rank p-value*= 0.02165 y 0.028524, respectivamente). Además, durante la fase experimental de este proyecto, en la medición de la expresión de ambos candidatos a través de RT-qPCR, se observó que el *LINC00926* no amplificaba en varias muestras⁵.

2. *MAFA-AS1* se expresa en líneas celulares de todos los subtipos de CaMa

Al realizar un minado de bases de datos mediante herramientas web de análisis como Expression Atlas se encontró que *MAFA-AS1* se expresa en distintas líneas celulares de todos los subtipos moleculares de CaMa, estando mayormente enriquecido en líneas del subtipo Luminal A (BT-47D y MDA-MB-134-VI) y TNBC (MDA-MB-157 y HCC1143) (Figura 6A). Lo anterior, se corroboró al llevar a cabo la validación experimental de la expresión de este lncRNA en un panel de líneas celulares de CaMa mediante RT-qPCR (Figura 6B). Aunque este panel no contenía los mismos modelos *in vitro* que los reportados en Expression Atlas, se observó que los niveles más altos de expresión se presentaban en líneas celulares del subtipo TNBC (BT20, MDA-MB-453, HCC1187, MDA-MB-231 y HS578) y Luminal A (MCF-7) en comparación con una línea del subtipo HER2 (SKRB3) y una línea celular no transformada (MCF-10A), en la cual, no se detectó expresión de *MAFA-AS1*. Adicionalmente, encontramos en la base de datos *lncATLAS* que, relativo a la localización de este lncRNA en la fracción subcelular, *MAFA-AS1* se encuentra enriquecido en el compartimiento nuclear de la línea celular MCF-7, al igual que en el núcleo de las líneas celulares A549, HepG2 y H1-hESC de cáncer de pulmón, cáncer de hígado y células embrionarias humanas, respectivamente (Figura 7).

⁵ En trabajos desarrollados por nuestro grupo de investigación, se ha visto que el éxito en la amplificación de dos genes distintos en la misma muestra es variable a pesar de ser ambos constitutivos, lo que apoyado en la literatura, sugiere que la degradación del RNA probablemente sea transcrito-específica según las estructuras secundarias y terciarias formadas por cada molécula. Lo anterior, podría ser una razón por la cual resultó más complicado analizar la expresión del *LINC00926* que la de *MAFA-AS1* en los ensayos de RT-qPCR de las mismas muestras (75,76).

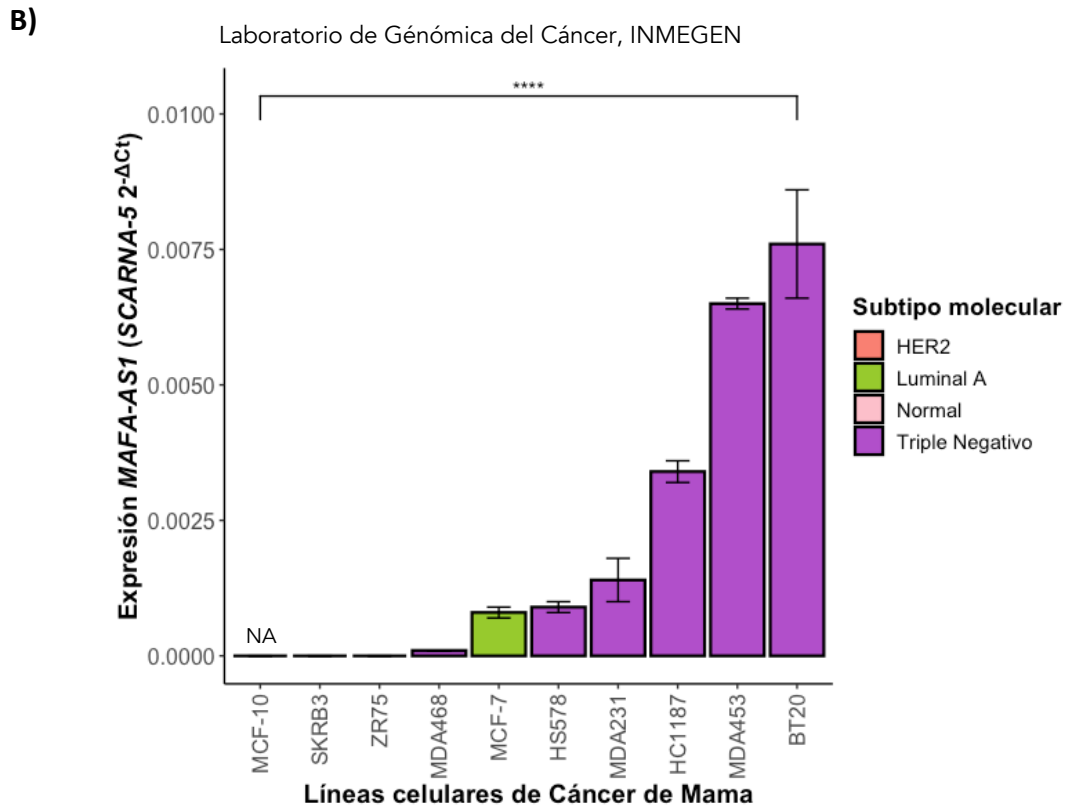
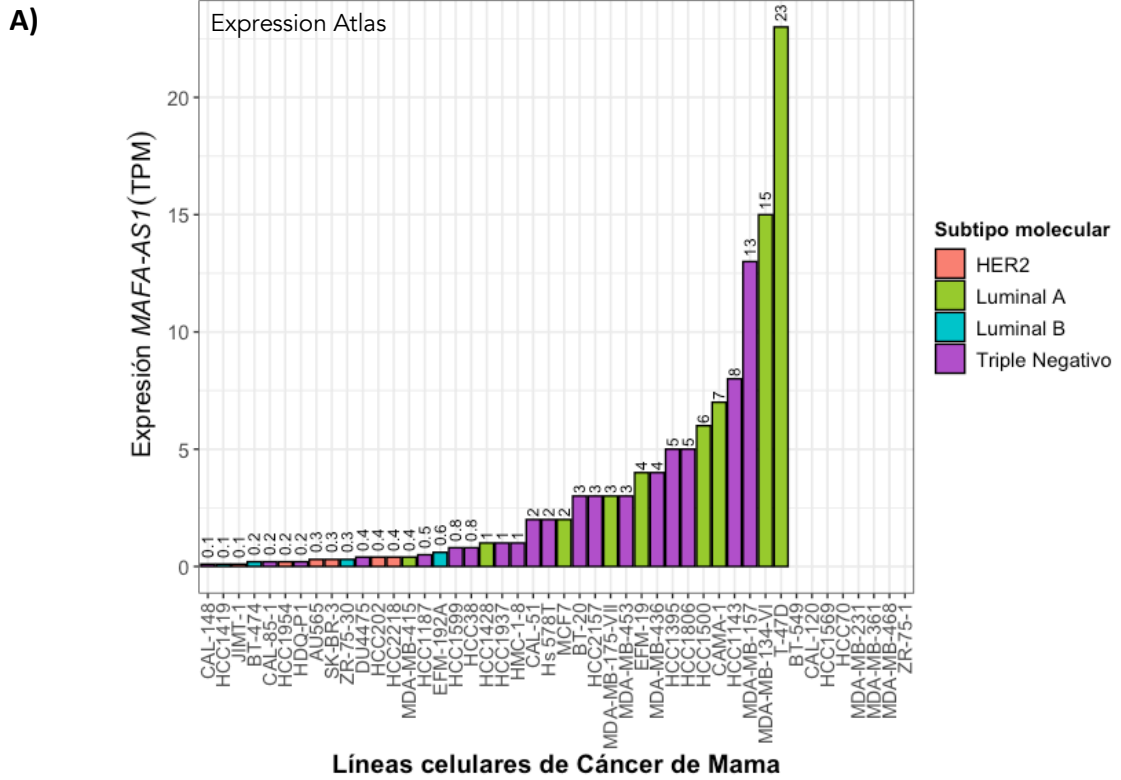


Figura 6. *MAFA-AS1* se expresa en líneas celulares de todos los subtipos moleculares de CaMa. A) Niveles de expresión de *MAFA-AS1* reportados en *Expression Atlas* y generados con RNA-seq, a partir de distintas líneas celulares de CaMa. B) Niveles de expresión de *MAFA-AS1* en un panel de diez líneas celulares de CaMa evaluado mediante RT-qPCR. No hubo expresión de este lncRNA en la línea celular MCF-10 (no transformada). Se observa enriquecido en líneas TNBC y Luminal A. NA: No Amplificó.

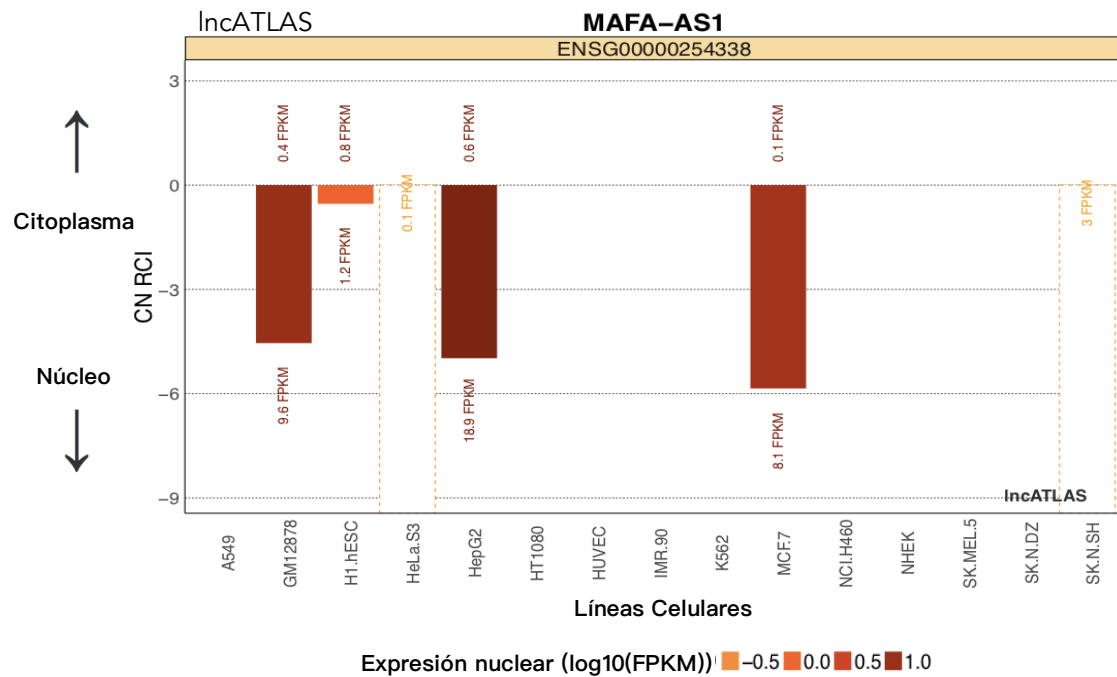


Figura 7. Gráfico de localización subcelular mostrado en la base de datos *IncAtlas*. *MAFA-AS1* es un lncRNA nuclear en la línea celular MCF-7 de CaMa.

3. Existe un mayor enriquecimiento de *MAFA-AS1* en muestras tumorales de los subtipos Basal-like y Luminales

Las características generales de las pacientes de las cohortes TCGA-BRCA y FUCAM-INMEGEN incluidas en este estudio se enlistan en la Tabla 4.

La búsqueda de información relativa a la expresión de *MAFA-AS1* en muestras de tumores mamarios arrojó que existe una diferencia estadísticamente significativa entre sus niveles de expresión en muestras de tejido tumoral en relación con tejido normal (*U de Mann Whitney*, $p\text{-value} < 2.2e-16$) (Figura 8A). Se observó que *MAFA-AS1* se expresa mayormente en los subtipos Luminal A, Luminal B y Basal-like en comparación con HER2 (*Kruskal – Wallis*, $p\text{-value} = 5.92e-08$) (Figura 8B). Aunque en nuestra cohorte este hallazgo no se validó, se observó que los niveles de expresión de *MAFA-AS1* estratificados por subtipos por inmunohistoquímica tienen un comportamiento similar a los niveles de expresión de la cohorte de TCGA-BRCA (Figura 8C).

Tabla 4. Características clínico-patológicas de las pacientes de las cohortes TCGA-BRCA y FUCAM-INMEGEN incluidas en este estudio.

Características Clínico - Patológicas		Cohorte TCGA-BRCA n = 943 (%)	Cohorte FUCAM-INMEGEN n = 105 (%)
Edad	≤ 40 años	88 (9.3)	13 (12.4)
	> 40 años	855 (90.7)	92 (87.6)
Tipo histológico	Carcinoma ductal infiltrante	701 (74.3)	81 (77.1)
	Carcinoma lobulillar infiltrante	150 (15.9)	17 (16.2)
	Otros	92 (9.8)	6 (5.7)
	Sin dato	0 (0)	1 (1)
Subtipo molecular	Luminal A	498 (52.8)	50 (47.7)
	Luminal B	197 (20.9)	39 (37.1)
	HER2	77 (8.2)	4 (3.8)
	Basal /Triple Negativo	171 (18.1)	12 (11.4)
Tamaño tumoral	≥ 2 cm	243 (25.8)	37 (35.2)
	< 2 cm	697 (73.9)	68 (64.8)
	Sin dato	3 (0.3)	0 (0)
Etapas clínicas	I - II	702 (74.4)	96 (91.4)
	III - IV	223 (23.6)	9 (8.6)
	Sin dato	18 (1.9)	0 (0)
Metástasis a nódulos linfáticos	Si	501 (53.1)	52 (49.5)
	No	424 (45.0)	50 (47.6)
	Sin dato	18 (1.9)	3 (2.9)
Metástasis distante	Si	18 (1.9)	16 (15.2)
	No	791 (83.9)	89 (84.8)
	Sin dato	134 (14.2)	0 (0)
Defunción	Si	125 (13.3)	11 (10.5)
	No	818 (86.7)	94 (89.5)

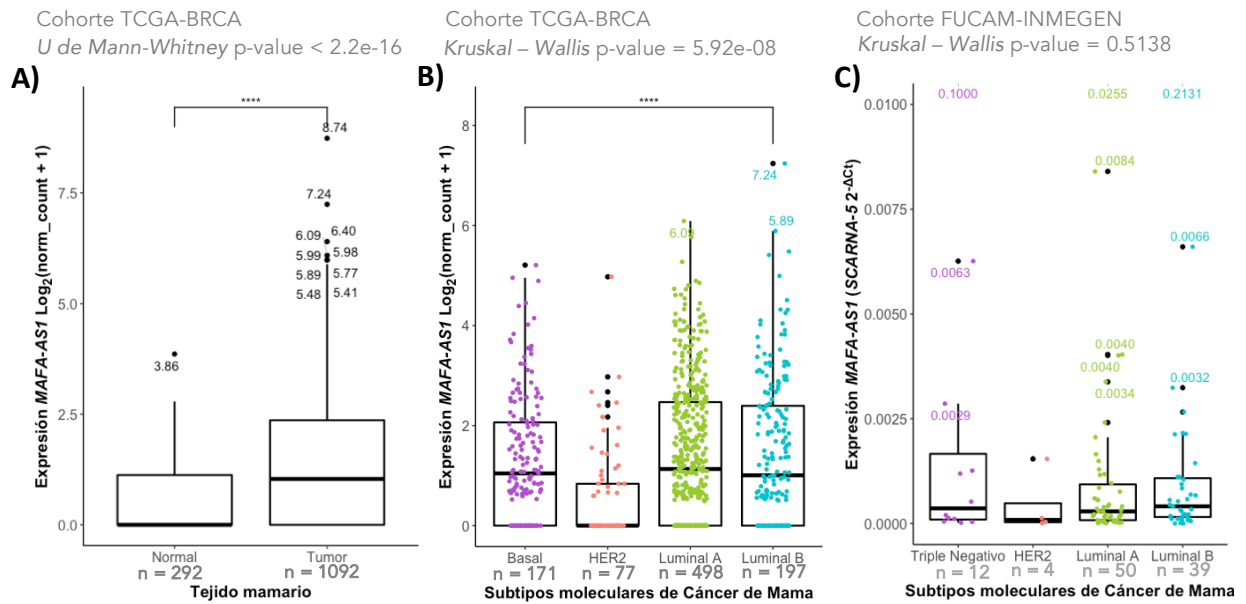


Figura 8. *MAFA-AS1* se encuentra alterado en CaMa. La cohorte de TCGA-BRCA contempla 1092 muestras tumorales (sólo 943 con subtipo molecular de CaMa) y 292 muestras de tejido normal. La cohorte FUCAM-INMEGEN incluye 105 muestras tumorales. A) Expresión de *MAFA-AS1* en muestras tumorales y normales de la base de datos TCGA. B) La expresión de *MAFA-AS1* está disminuida en muestras tumorales HER2. C) Aunque la diferencia estadísticamente significativa de la expresión de *MAFA-AS1* entre los subtipos moleculares de CaMa no se validó en la cohorte FUCAM-INMEGEN, se observa un comportamiento similar de los datos de expresión a los reportados en TCGA.

4. La alta expresión de *MAFA-AS1* se asocia con distintas características clínico- patológicas

Como parte de este trabajo, también evaluamos si la expresión de *MAFA-AS1* se asociaba con algunas características clínicas. De las 1,092 pacientes incluidas en la cohorte de TCGA-BRCA, sólo 943 contaban con la información clínica requerida para este análisis. Para ambas cohortes de estudio, los datos de expresión de *MAFA-AS1* se categorizaron en grupos alta y baja expresión en relación con el valor de la mediana de expresión de cada cohorte (mediana TCGA-BRCA= 0.978, mediana cohorte mexicana = 0.00032).

En la cohorte TCGA-BRCA los resultados demostraron que la alta expresión de *MAFA-AS1* se asociaba con el tipo histológico Carcinoma Lobulillar Infiltrante (CLI) (Chi^2 , p -value = 0.00259) (Figura 9A), mientras que, por otra parte, la baja expresión era característica del subtipo HER2 (Chi^2 , p -value = 0.00049) (Figura 9B). Distinto a lo previamente descrito, en nuestra cohorte de pacientes mexicanas sólo las etapas clínicas III – IV se asociaron de forma estadísticamente significativa con una mayor expresión de *MAFA-AS1* (Chi^2 , p -value = 0.00299). No obstante, en ninguna de las dos cohortes se observó relación entre los niveles

de expresión de *MAFA-AS1* con la edad, el tamaño tumoral, metástasis a nódulos linfáticos y metástasis distante (Tabla 5 y 6).

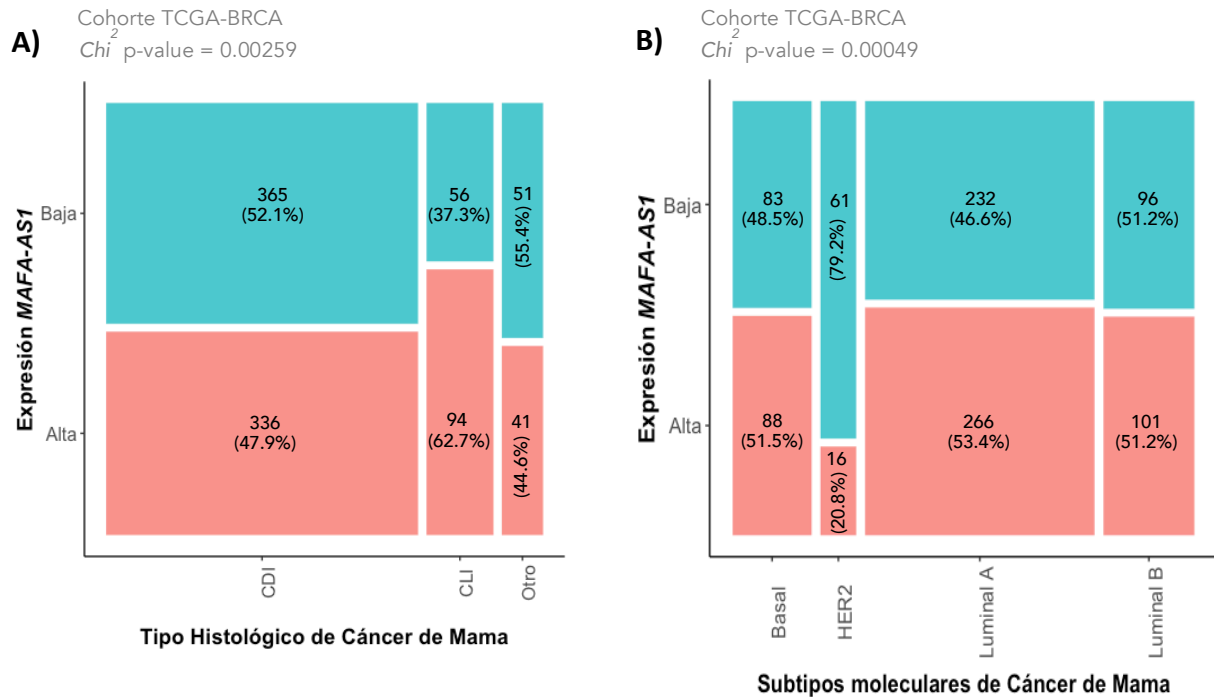


Figura 9. La expresión de *MAFA-AS1* se asocia con distintas características clínico-patológicas en la cohorte de TCGA-BRCA. Se ilustran diagramas de mosaico que representan la tendencia de A) Altos niveles de *MAFA-AS1* en tumores clasificados como carcinoma lobulillar infiltrante (CLI). CDI: Carcinoma Ductal Infiltrante. B) Bajos niveles de *MAFA-AS1* en tumores HER2.

5. La alta expresión de *MAFA-AS1* se asocia con una mayor supervivencia global en CaMa

Para evaluar si la expresión de *MAFA-AS1* estaba asociada con el pronóstico en CaMa se realizó un análisis de supervivencia global. Mediante la prueba *Log-Rank* se encontró que la alta expresión de *MAFA-AS1* se encuentra asociada de forma significativa con una mayor supervivencia global de las pacientes (*Log-rank p-value* = 0.002) (Figura 10A). Al estratificar por subtipos, se observó que esta tendencia se conservaba sólo para el subtipo Luminal A (*Log-rank p-value* = 0.006) (Figura 10B). Ninguno de estos hallazgos se validó en nuestra cohorte de pacientes mexicanas (Figura 10C y 10D). Las medianas de tiempo de seguimiento fueron 27 meses (rango de 0 a 283 meses) y 64 meses (rango de 2 a 146 meses), para la cohorte de TCGA-BRCA y FUCAM-INMEGEN, respectivamente.

Tabla 5. Relación entre *MAFA-AS1* y características clínico-patológicas en la cohorte TCGA-BRCA.

Característica clínico-patológica		Expresión Alta (%)	Expresión Baja (%)	<i>Chi</i> ²	<i>p-value</i>
Edad	≤ 40 años	47 (10)	41 (8.7)	0.32514	0.5685
	> 40 años	424 (90)	431 (91.3)		
Tipo histológico	Carcinoma ductal infiltrante	336 (71.3)	365 (77.3)	11.912	0.00259
	Carcinoma lobulillar infiltrante	94 (20)	56 (11.9)		
	Otros	41 (8.7)	51 (10.8)		
Subtipo molecular	Luminal A	266 (56.5)	232 (49.2)	28.892	2.36E-06
	Luminal B	101 (21.4)	96 (20.3)		
	HER2	16 (3.4)	61 (12.9)		
	<i>Basal-like</i>	88 (18.7)	83 (17.6)		
Tamaño tumoral	≥ 2 cm	121 (25.9)	122 (25.8)	1.16E-30	1
	< 2 cm	347 (74.1)	350 (74.2)		
Etapa clínica	I - II	353 (76.7)	349 (75)	0.2728	0.6015
	III - IV	107 (23.3)	116 (24.9)		
Metástasis a nódulos linfáticos	Si	242 (52.3)	259 (56.1)	1.1915	0.275
	No	221 (47.7)	203 (43.9)		
Metástasis distante	Si	6 (1.5)	12 (2.9)	1.1231	0.2893
	No	386 (98.5)	405 (97.1)		

Tabla 6. Relación entre *MAFA-AS1* y características clínico-patológicas en la cohorte de validación de pacientes mexicanas.

Característica clínico-patológica		Expresión Alta (%)	Expresión Baja (%)	<i>Chi</i> ²	<i>p-value</i>
Edad	≤ 40 años	8 (15.4)	5 (9.4)	0.39603	0.5291
	> 40 años	44 (84.6)	48 (90.6)		
Tipo histológico	Carcinoma ductal infiltrante	40 (76.9)	41 (78.8)	1.2084	0.5832
	Carcinoma lobulillar infiltrante	10 (19.2)	7 (13.5)		
	Otros	2 (3.9)	4 (7.7)		
Subtipo molecular	Luminal A	23 (44.2)	27 (51)	1.9517	5.82E-01
	Luminal B	22 (42.3)	17 (32)		
	HER2	1 (1.9)	3 (5.7)		
	Triple Negativo	6 (11.6)	6 (11.3)		
Tamaño tumoral	≥ 2 cm	15 (28.8)	22 (41.5)	1.33E+00	0.2486
	< 2 cm	37 (71.2)	31 (58.5)		
Etapas clínicas	I - II	43 (82.7)	53 (100)	10.033	0.001999
	III - IV	9 (17.3)	0 (0)		
Metástasis a nódulos linfáticos	Si	23 (44.2)	29 (54.7)	0.7732	0.3792
	No	29 (55.8)	24 (45.3)		
Metástasis distante	Si	9 (17.3)	7 (13.2)	0.097929	0.7543
	No	43 (82.7)	46 (86.8)		

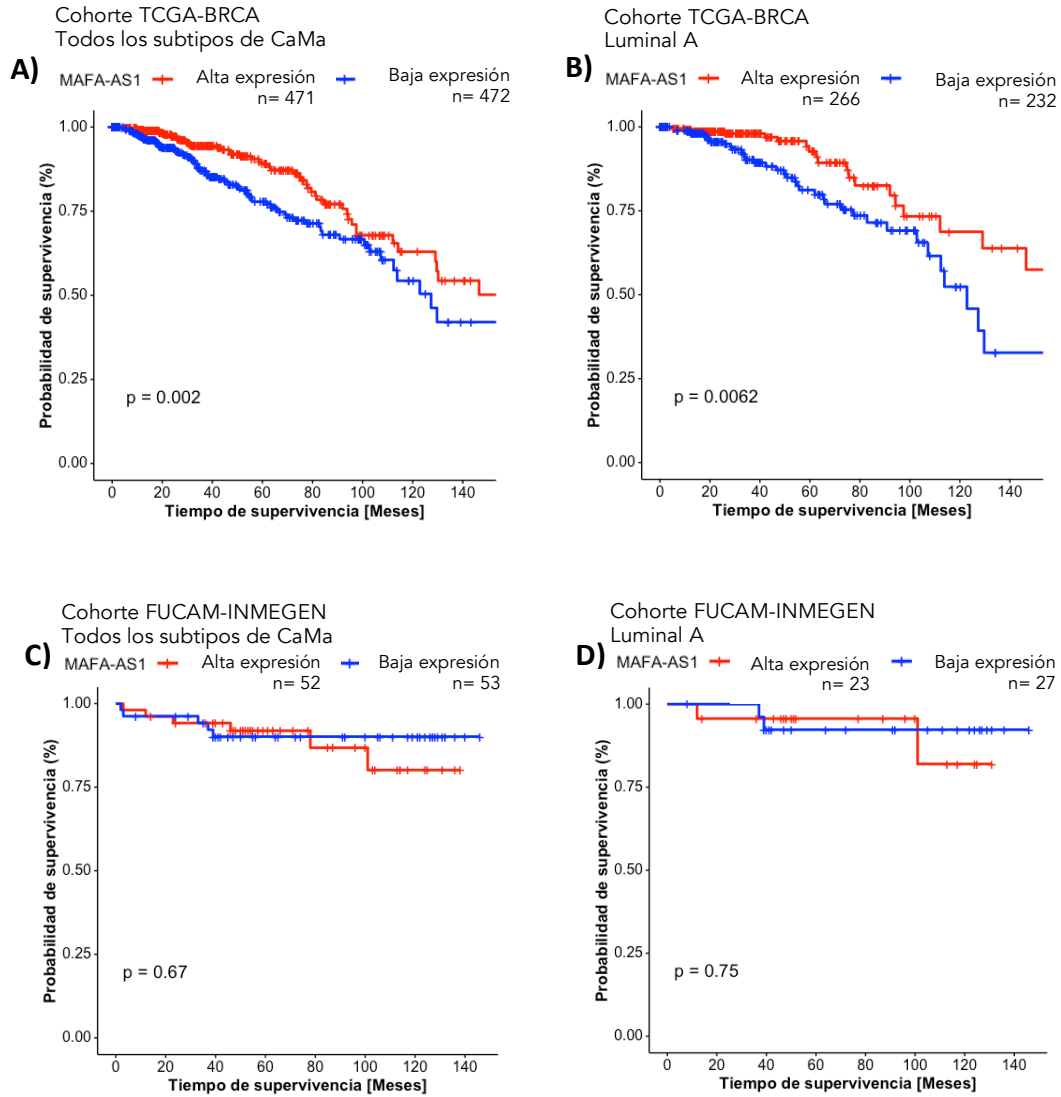


Figura 10. La alta expresión de *MAFA-AS1* es un marcador de buen pronóstico en pacientes con CaMa. A) Análisis de supervivencia global de la cohorte de TCGA-BRCA. B) Al estratificar por subtipos moleculares de CaMa, la alta expresión de *MAFA-AS1* sólo es de buen pronóstico para pacientes Luminal A de la cohorte de TCGA-BRCA. C) Análisis de supervivencia global de una cohorte de pacientes mexicanas, considerando todos los subtipos moleculares de CaMa. D) Curva de supervivencia global para pacientes Luminal A en nuestra cohorte. No se validaron los hallazgos encontrados en la cohorte de TCGA. El punto de corte para la definición de los grupos de alta y baja expresión fue la mediana de expresión de *MAFA-AS1* (mediana TCGA-BRCA= 0.978, mediana cohorte mexicana = 0.00032).

VIII. DISCUSIÓN

El CaMa es el tipo de tumor con mayor incidencia a nivel mundial y constituye la mayor parte de las defunciones asociadas con neoplasias en mujeres (6). El pronóstico y abordaje terapéutico de esta enfermedad se basan en parámetros clínicos de las pacientes, tales como el tipo y grado histológico, tamaño tumoral y subtipo molecular (10,14). No obstante, nuevos enfoques podrían aportar información relevante cuando la proporcionada por los parámetros clínicos no sea clara o suficiente para la toma de decisiones. Bajo este orden de ideas, diferentes estudios señalan la relevancia de los lncRNA en el desarrollo y progresión del cáncer, debido a que su desregulación puede alterar procesos celulares como la proliferación, diferenciación, muerte, migración, invasión y metástasis (56,57,59,60). También se ha observado que estas moléculas pueden asociarse con el desenlace clínico de las pacientes, es el caso del transcrito antisentido *ANRIL* (siglas del inglés de *antisense non-coding RNA in the INK4 locus*) que se sobreexpresa en CaMa TNBC, promoviendo la proliferación e inhibiendo la apoptosis. La expresión de este lncRNA se asocia con el tamaño y grado tumoral, la metástasis a nódulos linfáticos, la etapa clínica y la supervivencia global de las pacientes, en las que niveles altos son de mal pronóstico, lo que sugiere que *ANRIL* juega un papel oncogénico en el desarrollo de la enfermedad (77).

Parte de la investigación realizada en torno a los lncRNA y su relevancia en el desarrollo del cáncer ha sido posible gracias a bases de datos genómicos como TCGA y *Expression Atlas*, y a herramientas web de análisis como *USC XENA* y *cBioPortal* que facilitan su exploración. En conjunto, estos instrumentos han permitido a la comunidad científica internacional tener acceso a una gran cantidad de información relacionada con las alteraciones moleculares existentes en distintas neoplasias, dando oportunidad de plantear y responder diversas preguntas de investigación sin necesidad de llevar a cabo un abordaje experimental (66–68,78).

El objetivo principal de este trabajo consistió en analizar la relación entre la expresión del lncRNA *MAFA-AS1* con las características clínico-patológicas y su valor pronóstico en CaMa. Inicialmente, evaluamos la expresión de este transcrito en líneas celulares de este tipo tumoral y observamos que *MAFA-AS1* se expresa en modelos *in vitro* de todos los subtipos moleculares de CaMa, estando más enriquecido en los Luminal A y TNBC de acuerdo con datos derivados de *Expression Atlas* y de una validación experimental por RT-qPCR. Además, gracias a la base de datos *IncATLAS* encontramos que *MAFA-AS1* es abundante en la fracción nuclear de la línea celular MCF-7 en comparación con la fracción citoplasmática, lo que sugiere que la función reguladora de la expresión génica que este lncRNA podría efectuarse en el núcleo celular, al menos en este modelo de estudio. Estos hallazgos son importantes debido a que, hasta el momento, no existen reportes sobre el

mecanismo de este transcrito en CaMa o en algún otro tipo de neoplasia, así que podrían ayudar a grupos de investigación a seleccionar modelos experimentales para la caracterización de su papel funcional.

En relación con los niveles de expresión en pacientes con CaMa, encontramos que, en una cohorte de TCGA-BRCA (n= 1092), *MAFA-AS1* está mayormente expresado en tumores con respecto a tejido normal. Al estratificar por subtipo molecular (n= 943), esta tendencia se conservó en los subtipos Luminales y Basal-*like*, mientras que HER2 se caracterizó por presentar niveles bajos. Aunque la significancia estadística del hallazgo relativo a la estratificación por subtipo molecular no se pudo validar en nuestra cohorte de pacientes mexicanas (n= 105), probablemente debido al tamaño de muestra, se observó que los datos de expresión génica de este lncRNA se comportan de forma similar a los reportados en TCGA.

Por otro lado, identificamos que en la cohorte de TCGA-BRCA los niveles altos y bajos de *MAFA-AS1* se relacionan con características clínico-patológicas como el tipo histológico (carcinoma lobulillar) y el subtipo molecular (HER2), respectivamente. El análisis de *Kaplan Meier* reveló que la alta expresión de este lncRNA se asocia con una mayor supervivencia global al considerar todos los subtipos moleculares, y al evaluar cada uno de ellos sólo con el Luminal A. Durante el desarrollo de esta investigación, Li et al. reportaron que la expresión de *MAFA-AS1* se asocia con la edad de las pacientes y que los niveles altos son de buen pronóstico en CaMa debido a que se relacionan con una mayor supervivencia global, esto último resulta consistente con nuestros hallazgos (79). De igual manera, Chen et al. basados en el análisis de datos de TCGA y del *Gen Expression Omnibus* pertenecientes a pacientes con Adenocarcinoma de Pulmón, observaron que para este tipo de cáncer este lncRNA juega un papel protector. Además, propusieron una firma de expresión de ocho lncRNA, en la que se incluye a *MAFA-AS1*, como buen indicador pronóstico asociado a la supervivencia global de los pacientes (79).

Interesantemente, aunque en CaMa y Adenocarcinoma de Pulmón *MAFA-AS1* parece tener un efecto supresor de tumores, en Linfoma difuso de Células Grandes B podría tener un rol oncogénico debido que la alta expresión se asocia con una menor supervivencia global en pacientes de una cohorte de TCGA con esta enfermedad (80). Esta información sugiere que este blanco de estudio tiene valor pronóstico dual dependiendo del tipo de cáncer del que se trate, tal como el *LINC00460* cuya alta expresión se relaciona con una menor supervivencia global en distintos tipos de cáncer, entre los que se encuentran Glioblastoma Multiforme, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y adenocarcinoma de páncreas, entre otros. No obstante; en CaMa es indicativo de una mayor supervivencia global (71).

En nuestra cohorte de pacientes mexicanas no se validó la asociación de la expresión de *MAFA-AS1* con diferentes características-clínico patológicas identificadas en la cohorte de TCGA-BRCA, pero se observó una asociación estadísticamente significativa de la alta expresión con etapas clínicas avanzadas (III-IV). Consideramos que la discordancia entre estos hallazgos podría deberse al número limitado de individuos que conforman nuestra cohorte y a la diferencia en el tiempo de seguimiento. A pesar de esto, lo hayado en la literatura, junto con lo observado en la cohorte de TCGA-BRCA, con una n robusta, apoyan la idea de que *MAFA-AS1* podría tratarse de un lncRNA con valor pronóstico.

Como parte de esta investigación no se realizaron ensayos funcionales. Sin embargo, para contribuir a elucidar el efecto biológico de *MAFA-AS1* en CaMa, más adelante, se podrían llevar a cabo experimentos en donde se evalúe qué pasa con funciones biológicas como la invasión, la proliferación, la apoptosis y el ciclo celular en modelos *in vitro* de este tipo de tumor al inhibir la expresión de este lncRNA en ellos. Adicionalmente, en un segundo nivel, podría realizarse un fraccionamiento subcelular que delimite la búsqueda de los blancos de interacción (proteínas o ácidos nucleicos) de *MAFA-AS1* ya sea en el núcleo o citoplasma celular, para la posterior predicción de los mismos a través de análisis *in silico* y su comprobación experimental. Lo anterior, queda como perspectiva que contribuiría a establecer el papel funcional de este lncRNA en CaMa.

En resumen, el lncRNA *MAFA-AS1* se encuentra sobreexpresado en CaMa, principalmente en los subtipos Luminales y Triple Negativo. Los niveles altos y bajos de su expresión se asocian con el tipo histológico Carcinoma Lobulillar Infiltrante y el subtipo HER2, respectivamente. Además, los niveles altos de este transcrito se relacionan con una mayor supervivencia global de las pacientes, por lo que *MAFA-AS1* podría tratarse de un nuevo potencial marcador pronóstico en CaMa.

IX. CONCLUSIONES

Mediante el uso de bases de datos genómicos y la evaluación de los niveles de expresión génica por RT-qPCR, encontramos que el lncRNA *MAFA-AS1* se expresa en líneas celulares y tumores de todos los subtipos moleculares de CaMa, pero está mayormente enriquecido en modelos *in vitro* y muestras tumorales de los subtipos Luminal A y Basal-like. El análisis de asociación de variables demostró que el tipo histológico Carcinoma Lobulillar Infiltrante se relaciona con una mayor expresión de este lncRNA, mientras que el subtipo molecular, por mRNA, HER2 presenta niveles bajos. Además, la expresión de *MAFA-AS1* está fuertemente asociada con una mayor supervivencia global en pacientes con CaMa, especialmente en el subtipo Luminal A, por lo que sugerimos que este transcrito podría tratarse de un buen marcador pronóstico en esta enfermedad.

X. PERSPECTIVAS

La presente investigación sugiere que la desregulación de *MAFA-AS1* podría tener un efecto en procesos asociados con la carcinogénesis, por lo que podría estudiarse su mecanismo molecular para elucidar su papel biológico en CaMa.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Cancer Institute. ¿Qué es el cáncer? - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2015 [citado el 9 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
2. World Health Organization. Cancer [Internet]. [citado el 9 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
3. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. enero de 2000;100(1):57–70.
4. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. marzo de 2011;144(5):646–74.
5. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de mama [Internet]. [citado el 15 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
6. Global Cancer Observatory. Cancer today [Internet]. [citado el 7 de enero de 2021]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
7. INEGI. ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL DE LA LUCHA CONTRA EL CÁNCER DE MAMA (19 DE OCTUBRE) [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2020/Cancermama20.pdf>
8. Álvarez Hernández C, Vich Pérez P, Brusint B, Cuadrado Rouco C, Díaz García N, Robles Díaz L. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (III/V). *SEMERGEN - Med Fam*. noviembre de 2014;40(8):460–72.
9. Cárdenas-Sánchez J, Bargalló-Rocha JE, Bautista Piña V, Cervantes-Sánchez G, Erazo-Valle-Solís AA, Flores-Balcázar CH, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. *Gac Mex Oncol*. 2021;16(91):725.
10. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primer*. el 23 de septiembre de 2019;5(1):66.
11. Singhai R, Patil VW, Jaiswal SR, Patil SD, Tayade MB, Patil AV. E-Cadherin as a diagnostic biomarker in breast cancer. *North Am J Med Sci*. mayo de 2011;3(5):227–33.
12. Roychowdhury M. Breast, Breast cancer, Molecular subtypes [Internet]. 2021 [citado el 25 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmolecularsubtypes.html>
13. Li J, Tse G. Breast, Lobular Carinoma, Classic [Internet]. 2021 [citado el 25 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantlobularclassic.html>
14. Aftimos P, Azim HA, Sotiriou C. Molecular Biology of Breast Cancer. En: *Molecular Pathology* [Internet]. Elsevier; 2018 [citado el 2 de marzo de 2021]. p. 569–88. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128027615000262>
15. Li R, DeMayo FJ. Steroid Receptors Classical. En: *Encyclopedia of Reproduction* [Internet]. Elsevier; 2018 [citado el 4 de marzo de 2021]. p. 142–57. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128012383646354>
16. Lim E, Palmieri C, Tilley WD. Renewed interest in the progesterone receptor in breast cancer. *Br J Cancer*. octubre de 2016;115(8):909–11.
17. Krishnamurti U, Silverman JF. HER2 in Breast Cancer: A Review and Update. *Adv Anat*

Pathol. marzo de 2014;21:100–7.

18. Mitri Z, Constantine T, O'Regan R. The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy. *Chemother Res Pract.* el 20 de diciembre de 2012;2012:1–7.

19. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* agosto de 2000;406(6797):747–52.

20. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes. *J Clin Oncol.* el 10 de marzo de 2009;27(8):1160–7.

21. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci.* el 11 de septiembre de 2001;98(19):10869–74.

22. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci.* el 8 de julio de 2003;100(14):8418–23.

23. Instituto Roche. Oncobyg | Marcadores moleculares: Cancer de mama | Plataforma de expresión génica: PAM 50® [Internet]. 2021 [citado el 22 de marzo de 2021]. Disponible en:

https://www.institutoroche.es/oncobyg/marcadoresmoleculares/cancer_de_mama/recomendados/60/

24. Malhotra GK, Zhao X, Band H, Band V. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biol Ther.* el 15 de noviembre de 2010;10(10):955–60.

25. National Cancer Institute. Female Breast Cancer Subtypes - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. [citado el 19 de julio de 2021]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>

26. American Cancer Society. Pruebas para la expresión genética del cáncer de seno [Internet]. 2019 [citado el 23 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/pruebas-para-la-expresion-genetica-del-cancer-de-seno.html>

27. Instituto Roche. Oncobyg | Marcadores moleculares: Cancer de mama | Plataforma de expresión génica: ONCOTYPE® [Internet]. 2021 [citado el 23 de marzo de 2021]. Disponible en:

https://www.institutoroche.es/oncobyg/marcadoresmoleculares/cancer_de_mama/recomendados/1/

28. Ross JS. Multigene Classifiers, Prognostic Factors, and Predictors of Breast Cancer Clinical Outcome. *Adv Anat Pathol.* julio de 2009;16(4):204–15.

29. Instituto Roche. Oncobyg | Marcadores moleculares: Cancer de mama | Plataforma de expresión génica: MAMMAPRINT® [Internet]. 2021 [citado el 23 de marzo de 2021]. Disponible en:

https://www.institutoroche.es/oncobyg/marcadoresmoleculares/cancer_de_mama/recomendados/2/

30. Baskota SU, Dabbs DJ, Clark BZ, Bhargava R. Prosigna® breast cancer assay: histopathologic correlation, development, and assessment of size, nodal status, Ki-67 (SiNK™) index for breast cancer prognosis. *Mod Pathol.* enero de 2021;34(1):70–6.

31. Veracyte. Prosigna [Internet]. Prosigna. 2020 [citado el 23 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://prosigna.wpengine.com/>
32. Pertea M. The Human Transcriptome: An Unfinished Story. *Genes*. el 29 de junio de 2012;3(3):344–60.
33. Makałowski W. The human genome structure and organization. *Acta Biochim Pol*. 2001;48(3):587–98.
34. Wilusz JE. Long noncoding RNAs: Re-writing dogmas of RNA processing and stability. *Biochim Biophys Acta*. enero de 2016;1859(1):128–38.
35. GENCODE - Human Release Statistics [Internet]. 2020 [citado el 28 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.encodegenes.org/human/stats.html>
36. Fang Y, Fullwood MJ. Roles, Functions, and Mechanisms of Long Non-coding RNAs in Cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. febrero de 2016;14(1):42–54.
37. Balas MM, Johnson AM. Exploring the mechanisms behind long noncoding RNAs and cancer. *Non-Coding RNA Res*. septiembre de 2018;3(3):108–17.
38. Derrien T, Johnson R, Bussotti G, Tanzer A, Djebali S, Tilgner H, et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: Analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome Res*. el 1 de septiembre de 2012;22(9):1775–89.
39. Yao R-W, Wang Y, Chen L-L. Cellular functions of long noncoding RNAs. *Nat Cell Biol*. mayo de 2019;21(5):542–51.
40. Kopp F, Mendell JT. Functional Classification and Experimental Dissection of Long Noncoding RNAs. *Cell*. enero de 2018;172(3):393–407.
41. Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nat Rev Genet*. enero de 2016;17(1):47–62.
42. Beltrán-Anaya FO, Ocal V, Ocal V, Ocal V. PERFILES DE EXPRESIÓN DE RNA LARGOS NO CODIFICANTES (lncRNAs) Y RNA MENSAJERO EN CARCINOMA DE MAMA TRIPLE NEGATIVOS.
43. Sun M, Kraus WL. From Discovery to Function: The Expanding Roles of Long NonCoding RNAs in Physiology and Disease. *Endocr Rev*. el 1 de febrero de 2015;36(1):25–64.
44. Luo S, Lu JY, Liu L, Yin Y, Chen C, Han X, et al. Divergent lncRNAs Regulate Gene Expression and Lineage Differentiation in Pluripotent Cells. *Cell Stem Cell*. mayo de 2016;18(5):637–52.
45. Yousefi H, Maheronnaghsh M, Molaei F, Mashouri L, Reza Aref A, Momeny M, et al. Long noncoding RNAs and exosomal lncRNAs: classification, and mechanisms in breast cancer metastasis and drug resistance. *Oncogene*. el 30 de enero de 2020;39(5):953–74.
46. Chillón I, Marcia M. The molecular structure of long non-coding RNAs: emerging patterns and functional implications. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. el 1 de noviembre de 2020;55(6):662–90.
47. Wang KC, Chang HY. Molecular Mechanisms of Long Noncoding RNAs. *Mol Cell*. septiembre de 2011;43(6):904–14.
48. Hermans-Beijnsberger S, van Bilsen M, Schroen B. Long non-coding RNAs in the failing heart and vasculature. *Non-Coding RNA Res*. septiembre de 2018;3(3):118–30.
49. Statello L, Guo C-J, Chen L-L, Huarte M. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. febrero de 2021;22(2):96–118.

50. Zampetaki A, Albrecht A, Steinhofel K. Long Non-coding RNA Structure and Function: Is There a Link? *Front Physiol.* 2018;9:1201.
51. Vance KW, Ponting CP. Transcriptional regulatory functions of nuclear long noncoding RNAs. *Trends Genet.* agosto de 2014;30(8):348–55.
52. Zhang X, Wang W, Zhu W, Dong J, Cheng Y, Yin Z, et al. Mechanisms and Functions of Long Non-Coding RNAs at Multiple Regulatory Levels. *Int J Mol Sci.* el 8 de noviembre de 2019;20(22):5573.
53. Kazmierczyk, Kasprowicz, Kasprzyk, Wrzesinski. Human Long Noncoding RNA Interactome: Detection, Characterization and Function. *Int J Mol Sci.* el 4 de febrero de 2020;21(3):1027.
54. Hou Y, Zhang R, Sun X. Enhancer LncRNAs Influence Chromatin Interactions in Different Ways. *Front Genet.* el 16 de octubre de 2019;10:936.
55. Zhang T, Hu H, Yan G, Wu T, Liu S, Chen W, et al. Long Non-Coding RNA and Breast Cancer. *Technol Cancer Res Treat.* el 1 de enero de 2019;18:153303381984388.
56. Sedano MJ, Harrison AL, Zilaie M, Das C, Choudhari R, Ramos E, et al. Emerging Roles of Estrogen-Regulated Enhancer and Long Non-Coding RNAs. *Int J Mol Sci.* el 25 de mayo de 2020;21(10):3711.
57. Wang Y, Zhang Y, Hu K, Qiu J, Hu Y, Zhou M, et al. Elevated long noncoding RNA MALAT-1 expression is predictive of poor prognosis in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Biosci Rep.* el 28 de agosto de 2020;40(8):BSR20200215.
58. GeneCards - Human Genes | Gene Database | Gene Search [Internet]. [citado el 6 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.genecards.org/>
59. Tang J, Li Y, Sang Y, Yu B, Lv D, Zhang W, et al. LncRNA PVT1 regulates triple-negative breast cancer through KLF5/beta-catenin signaling. *Oncogene.* agosto de 2018;37(34):4723–34.
60. Zhang Y, Huang Y-X, Wang D-L, Yang B, Yan H-Y, Lin L-H, et al. LncRNA DSCAM-AS1 interacts with YBX1 to promote cancer progression by forming a positive feedback loop that activates FOXA1 transcription network. *Theranostics.* 2020;10(23):10823–37.
61. Arun G, Aggarwal D, Spector DL. MALAT1 Long Non-Coding RNA: Functional Implications. *Non-Coding RNA.* el 3 de junio de 2020;6(2):22.
62. Hajjari M, Salavaty A. HOTAIR: an oncogenic long non-coding RNA in different cancers. *Cancer Biol Med.* marzo de 2015;12(1):1–9.
63. Cantile M, Di Bonito M, Cerrone M, Collina F, De Laurentiis M, Botti G. Long Non-Coding RNA HOTAIR in Breast Cancer Therapy. *Cancers.* el 9 de mayo de 2020;12(5):1197.
64. Wang Z, Jensen MA, Zenklusen JC. A Practical Guide to The Cancer Genome Atlas (TCGA). *Methods Mol Biol Clifton NJ.* 2016;1418:111–41.
65. The Cancer Genome Atlas Program - National Cancer Institute [Internet]. 2018 [citado el 6 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga>
66. The Cancer Genome Atlas - Using TCGA - National Cancer Institute [Internet]. 2019 [citado el 15 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga/using-tcga>
67. Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, Gross BE, Sumer SO, Aksoy BA, et al. The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data:

Figure 1. *Cancer Discov.* mayo de 2012;2(5):401–4.

68. Goldman M, Craft B, Hastie M, Repečka K, Kamath A, McDade F, et al. The UCSC Xena platform for public and private cancer genomics data visualization and interpretation [Internet]. *Cancer Biology*; 2018 may [citado el 16 de julio de 2021]. Disponible en: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/326470>

69. Papatheodorou I, Fonseca NA, Keays M, Tang YA, Barrera E, Bazant W, et al. Expression Atlas: gene and protein expression across multiple studies and organisms. *Nucleic Acids Res.* el 4 de enero de 2018;46(D1):D246–51.

70. Ríos-Romero M, Cedro-Tanda A, Peña-Luna M, Mancera-Rodríguez MA, Hidalgo-Pérez L, Cisneros-Villanueva M, et al. FAM83H-AS1 is a potential modulator of cancer driver genes across different tumors and a prognostic marker for ER/PR + BRCA patients. *Sci Rep.* diciembre de 2020;10(1):14145.

71. Cisneros-Villanueva M, Hidalgo-Pérez L, Cedro-Tanda A, Peña-Luna M, Mancera-Rodríguez MA, Hurtado-Cordova E, et al. LINC00460 Is a Dual Biomarker That Acts as a Predictor for Increased Prognosis in Basal-Like Breast Cancer and Potentially Regulates Immunogenic and Differentiation-Related Genes. *Front Oncol.* el 12 de abril de 2021;11:628027.

72. Galiveti CR, Rozhdestvensky TS, Brosius J, Lehrach H, Konthur Z. Application of housekeeping npcRNAs for quantitative expression analysis of human transcriptome by real-time PCR. *RNA.* febrero de 2010;16(2):450–61.

73. Cedro-Tanda A, Ríos-Romero M, Romero-Córdoba S, Cisneros-Villanueva M, Rebollar-Vega RG, Alfaro-Ruiz LA, et al. A lncRNA landscape in breast cancer reveals a potential role for AC009283.1 in proliferation and apoptosis in HER2-enriched subtype. *Sci Rep.* diciembre de 2020;10(1):13146.

74. Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative CT method. *Nat Protoc.* junio de 2008;3(6):1101–8.

75. Fordyce SL, Kampmann M-L, van Doorn NL, Gilbert MTP. Long-term RNA persistence in postmortem contexts. *Investig Genet.* diciembre de 2013;4(1):7.

76. Ruiz Villavicencio CA, Hidalgo Miranda A, Universidad NA de M, Universidad NA de M. Análisis cuantitativo, de la integridad y posible utilidad para realizar ensayos de análisis de expresión génica del RNA obtenido a partir de muestras de interés forense para la definición del intervalo post mortem. 2019.

77. Xu S-T, Xu J-H, Zheng Z-R, Zhao Q-Q, Zeng X-S, Cheng S-X, et al. Long non-coding RNA ANRIL promotes carcinogenesis via sponging miR-199a in triple-negative breast cancer. *Biomed Pharmacother.* diciembre de 2017;96:14–21.

78. Li J, Han L, Roebuck P, Diao L, Liu L, Yuan Y, et al. TANRIC: An Interactive Open Platform to Explore the Function of lncRNAs in Cancer. *Cancer Res.* el 15 de septiembre de 2015;75(18):3728–37.

79. Li N, Li Z, Li X, Chen B, Sun H, Zhao K. Identification of an immune-related long noncoding RNA signature that predicts prognosis in breast cancer patients. *Biomark Med.* febrero de 2021;15(3):167–80.

80. Xiao J, Wang X, Bai H. Clinical Features and Prognostic Impact of Coexpression Modules Constructed by WGCNA for Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *BioMed Res Int.* el 8 de junio de 2020;2020:1–14.

ANEXOS

Anexo 1: Muestras utilizadas en el análisis de la expresión de *MAFA-AS1* en CaMa mediante bases de datos

Tabla 1A. Datos generales de las muestras normales (n= 292) consideradas para evaluar los niveles de expresión de *MAFA-AS1* en tejido mamario normal vs tumoral.

No. muestra	ID muestra	Sitio primario	Base de datos	Tipo de muestra
1	GTEX-1269C-2426-SM-5FQSN	Breast	GTEX	Normal
2	GTEX-ZVTK-0326-SM-51MRR	Breast	GTEX	Normal
3	GTEX-WYBS-0926-SM-3NM94	Breast	GTEX	Normal
4	GTEX-13FHO-0826-SM-5L3E8	Breast	GTEX	Normal
5	GTEX-XMD1-0826-SM-4AT52	Breast	GTEX	Normal
6	GTEX-111YS-1926-SM-5GICC	Breast	GTEX	Normal
7	GTEX-YB5E-1726-SM-5IFJ3	Breast	GTEX	Normal
8	GTEX-11ILO-2226-SM-5A5L1	Breast	GTEX	Normal
9	GTEX-13PL6-2926-SM-5L3I2	Breast	GTEX	Normal
10	GTEX-11PRG-0826-SM-5EQ6A	Breast	GTEX	Normal
11	GTEX-T6MN-0726-SM-32PML	Breast	GTEX	Normal
12	GTEX-ZTX8-1226-SM-4YCE9	Breast	GTEX	Normal
13	GTEX-ZC5H-2626-SM-5J2MG	Breast	GTEX	Normal
14	GTEX-WI4N-1426-SM-3LK7H	Breast	GTEX	Normal
15	GTEX-QMRM-1626-SM-4R1KV	Breast	GTEX	Normal
16	GTEX-TML8-1226-SM-32QON	Breast	GTEX	Normal
17	GTEX-Y5LM-1726-SM-4VDSX	Breast	GTEX	Normal
18	GTEX-QEG5-0726-SM-4R1JQ	Breast	GTEX	Normal
19	GTEX-11GS4-2126-SM-5A5KR	Breast	GTEX	Normal
20	GTEX-Q2AG-0326-SM-48U1O	Breast	GTEX	Normal
21	GTEX-X4EP-2926-SM-3P5YQ	Breast	GTEX	Normal
22	GTEX-S7SE-0826-SM-4AT4D	Breast	GTEX	Normal
23	GTEX-WRHU-0326-SM-3MJFY	Breast	GTEX	Normal
24	GTEX-14E6E-1326-SM-5S2NR	Breast	GTEX	Normal
25	GTEX-13O61-1826-SM-5KM4I	Breast	GTEX	Normal

26	GTEX-Y3IK-2326-SM-4WWDT	Breast	GTEX	Normal
27	GTEX-VUSG-2226-SM-4KKZO	Breast	GTEX	Normal
28	GTEX-XV7Q-2326-SM-4BRVZ	Breast	GTEX	Normal
29	GTEX-11WQC-1726-SM-5GU4W	Breast	GTEX	Normal
30	GTEX-XBED-1626-SM-47JYN	Breast	GTEX	Normal
31	GTEX-U8XE-0826-SM-4E3J1	Breast	GTEX	Normal
32	GTEX-13NZB-2126-SM-5MR4Y	Breast	GTEX	Normal
33	GTEX-1192X-2326-SM-5987X	Breast	GTEX	Normal
34	GTEX-ZXES-0826-SM-5E43C	Breast	GTEX	Normal
35	GTEX-ZU9S-1926-SM-5NQBP	Breast	GTEX	Normal
36	GTEX-ZYW4-0826-SM-5GIDG	Breast	GTEX	Normal
37	GTEX-WYJK-1326-SM-3NB2T	Breast	GTEX	Normal
38	GTEX-QVJO-1826-SM-447C9	Breast	GTEX	Normal
39	GTEX-11GSO-1926-SM-5A5K3	Breast	GTEX	Normal
40	GTEX-XMK1-1126-SM-4IHJ8	Breast	GTEX	Normal
41	GTEX-XUJ4-1926-SM-4BOOV	Breast	GTEX	Normal
42	GTEX-QDT8-0626-SM-48TYW	Breast	GTEX	Normal
43	GTEX-S4UY-0726-SM-4AD6X	Breast	GTEX	Normal
44	GTEX-XGQ4-0926-SM-4AT4U	Breast	GTEX	Normal
45	GTEX-13OW8-0226-SM-5K7UP	Breast	GTEX	Normal
46	GTEX-ZDXO-0126-SM-5S2ND	Breast	GTEX	Normal
47	GTEX-ZAJG-0626-SM-5HL8X	Breast	GTEX	Normal
48	GTEX-UPK5-2326-SM-3P5Z8	Breast	GTEX	Normal
49	GTEX-SIU7-1626-SM-4BRUK	Breast	GTEX	Normal
50	GTEX-13N1W-0626-SM-5MR4U	Breast	GTEX	Normal
51	GTEX-139TU-0626-SM-5KM3X	Breast	GTEX	Normal
52	GTEX-ZYFC-0826-SM-5E44K	Breast	GTEX	Normal
53	GTEX-ZWKS-2826-SM-5NQ74	Breast	GTEX	Normal
54	GTEX-131YS-0626-SM-5EGKL	Breast	GTEX	Normal
55	GTEX-147F4-2826-SM-5NQBN	Breast	GTEX	Normal
56	GTEX-11E16-0626-SM-5985T	Breast	GTEX	Normal
57	GTEX-145MN-1926-SM-5SIAI	Breast	GTEX	Normal
58	GTEX-S32W-2026-SM-4AD6E	Breast	GTEX	Normal

59	GTEX-S341-1526-SM-4AD6K	Breast	GTEX	Normal
60	GTEX-11I78-2226-SM-5PNYA	Breast	GTEX	Normal
61	GTEX-ZDYS-1126-SM-5K7UB	Breast	GTEX	Normal
62	GTEX-ZVT2-1826-SM-5NQ8W	Breast	GTEX	Normal
63	GTEX-U3ZH-1426-SM-4DXSR	Breast	GTEX	Normal
64	GTEX-ZLV1-1426-SM-4WWES	Breast	GTEX	Normal
65	GTEX-12WSK-2226-SM-5GCO5	Breast	GTEX	Normal
66	GTEX-13FTY-2226-SM-5J1ND	Breast	GTEX	Normal
67	GTEX-13CF2-2026-SM-5K7VI	Breast	GTEX	Normal
68	GTEX-144GM-0926-SM-5O994	Breast	GTEX	Normal
69	GTEX-X4XY-0926-SM-4E3JD	Breast	GTEX	Normal
70	GTEX-RU1J-0626-SM-4WAWY	Breast	GTEX	Normal
71	GTEX-Y5V6-2126-SM-4WWFX	Breast	GTEX	Normal
72	GTEX-YFC4-1426-SM-5IFJG	Breast	GTEX	Normal
73	GTEX-11P7K-0726-SM-5EGKX	Breast	GTEX	Normal
74	GTEX-13N11-1726-SM-5J1OJ	Breast	GTEX	Normal
75	GTEX-13NZ9-1026-SM-5MR5K	Breast	GTEX	Normal
76	GTEX-Y114-2026-SM-4TT7L	Breast	GTEX	Normal
77	GTEX-ZF2S-2026-SM-5E461	Breast	GTEX	Normal
78	GTEX-13W46-0826-SM-5LU3H	Breast	GTEX	Normal
79	GTEX-1117F-2826-SM-5GZXL	Breast	GTEX	Normal
80	GTEX-117XS-1926-SM-5GICO	Breast	GTEX	Normal
81	GTEX-117YX-1426-SM-5H12H	Breast	GTEX	Normal
82	GTEX-11DXW-0626-SM-5N9ER	Breast	GTEX	Normal
83	GTEX-11DXZ-1926-SM-5GZZL	Breast	GTEX	Normal
84	GTEX-11EM3-1326-SM-5N9C6	Breast	GTEX	Normal
85	GTEX-11EQ9-1826-SM-5Q5AJ	Breast	GTEX	Normal
86	GTEX-11NSD-0926-SM-5N9DR	Breast	GTEX	Normal
87	GTEX-11NV4-2026-SM-5N9DG	Breast	GTEX	Normal
88	GTEX-11OF3-1926-SM-59889	Breast	GTEX	Normal
89	GTEX-11ONC-2126-SM-5HL6E	Breast	GTEX	Normal
90	GTEX-11P81-1926-SM-5BC53	Breast	GTEX	Normal
91	GTEX-11P82-1326-SM-5HL62	Breast	GTEX	Normal

92	GTEX-11TT1-2126-SM-5GU5Y	Breast	GTEX	Normal
93	GTEX-11WQK-2426-SM-5GU5C	Breast	GTEX	Normal
94	GTEX-1211K-1926-SM-5EQLB	Breast	GTEX	Normal
95	GTEX-12KS4-0126-SM-5Q5A5	Breast	GTEX	Normal
96	GTEX-12WSB-0626-SM-59HJO	Breast	GTEX	Normal
97	GTEX-12WSM-1726-SM-5BC6J	Breast	GTEX	Normal
98	GTEX-12WSN-1326-SM-5GCNT	Breast	GTEX	Normal
99	GTEX-12ZZX-1126-SM-5EGKB	Breast	GTEX	Normal
100	GTEX-13113-1726-SM-5GCOO	Breast	GTEX	Normal
101	GTEX-1313W-0826-SM-5EQ4T	Breast	GTEX	Normal
102	GTEX-131XW-0726-SM-5EGK3	Breast	GTEX	Normal
103	GTEX-132AR-0826-SM-5EGK6	Breast	GTEX	Normal
104	GTEX-132Q8-1426-SM-5EGK7	Breast	GTEX	Normal
105	GTEX-133LE-1726-SM-5K7VQ	Breast	GTEX	Normal
106	GTEX-1399U-1826-SM-5PNZ1	Breast	GTEX	Normal
107	GTEX-139T6-1626-SM-5PNYZ	Breast	GTEX	Normal
108	GTEX-139T8-0826-SM-5L3DE	Breast	GTEX	Normal
109	GTEX-13CF3-2126-SM-5IFJP	Breast	GTEX	Normal
110	GTEX-13D11-1026-SM-5IJFB	Breast	GTEX	Normal
111	GTEX-13FTX-1126-SM-5N9EN	Breast	GTEX	Normal
112	GTEX-13O3O-0826-SM-5K7WE	Breast	GTEX	Normal
113	GTEX-13O3P-0826-SM-5L3DH	Breast	GTEX	Normal
114	GTEX-13PVQ-1026-SM-5KM3M	Breast	GTEX	Normal
115	GTEX-13QIC-2326-SM-5LU5N	Breast	GTEX	Normal
116	GTEX-13S86-1226-SM-5S2OA	Breast	GTEX	Normal
117	GTEX-13W3W-1226-SM-5LU4H	Breast	GTEX	Normal
118	GTEX-144GL-2026-SM-5LU3O	Breast	GTEX	Normal
119	GTEX-145ME-1526-SM-5Q5F2	Breast	GTEX	Normal
120	GTEX-145MO-0826-SM-5NQBL	Breast	GTEX	Normal
121	GTEX-146FH-0826-SM-5SI8T	Breast	GTEX	Normal
122	GTEX-14753-2426-SM-5LU8U	Breast	GTEX	Normal
123	GTEX-14ABY-2126-SM-5QGQZ	Breast	GTEX	Normal
124	GTEX-14AS3-1626-SM-5S2OY	Breast	GTEX	Normal

125	GTEX-QEL4-2126-SM-447AE	Breast	GTEX	Normal
126	GTEX-R53T-1526-SM-48FEK	Breast	GTEX	Normal
127	GTEX-R55D-0826-SM-48FEA	Breast	GTEX	Normal
128	GTEX-R55F-1726-SM-2TF4R	Breast	GTEX	Normal
129	GTEX-REY6-2426-SM-48FF5	Breast	GTEX	Normal
130	GTEX-RU72-0626-SM-46MUI	Breast	GTEX	Normal
131	GTEX-S33H-0326-SM-4AD6N	Breast	GTEX	Normal
132	GTEX-SE5C-2126-SM-4BRUJ	Breast	GTEX	Normal
133	GTEX-T2YK-2226-SM-32QPT	Breast	GTEX	Normal
134	GTEX-T5JW-2026-SM-4DM63	Breast	GTEX	Normal
135	GTEX-T6MO-0326-SM-32QOK	Breast	GTEX	Normal
136	GTEX-U3ZN-1926-SM-4DXSG	Breast	GTEX	Normal
137	GTEX-U412-1826-SM-4DXTJ	Breast	GTEX	Normal
138	GTEX-UJHI-1426-SM-3DB9C	Breast	GTEX	Normal
139	GTEX-UTHO-1026-SM-3GAF7	Breast	GTEX	Normal
140	GTEX-V955-2026-SM-3GAFA	Breast	GTEX	Normal
141	GTEX-VJWN-0726-SM-3GIJ8	Breast	GTEX	Normal
142	GTEX-WOFL-0826-SM-3MJG1	Breast	GTEX	Normal
143	GTEX-WXYG-2226-SM-4E3IM	Breast	GTEX	Normal
144	GTEX-WY7C-2726-SM-3NB3P	Breast	GTEX	Normal
145	GTEX-WYVS-1726-SM-3NMAY	Breast	GTEX	Normal
146	GTEX-X15G-1626-SM-3NMB3	Breast	GTEX	Normal
147	GTEX-X261-0626-SM-3NMD9	Breast	GTEX	Normal
148	GTEX-XMD2-0926-SM-4WWEF	Breast	GTEX	Normal
149	GTEX-XQ3S-1326-SM-4BOPQ	Breast	GTEX	Normal
150	GTEX-XQ8I-2426-SM-4WAXY	Breast	GTEX	Normal
151	GTEX-XUW1-2326-SM-4BOO5	Breast	GTEX	Normal
152	GTEX-XUZC-1626-SM-4BRVP	Breast	GTEX	Normal
153	GTEX-XYKS-1326-SM-4BRUN	Breast	GTEX	Normal
154	GTEX-Y111-2026-SM-4SOJA	Breast	GTEX	Normal
155	GTEX-Y3I4-1526-SM-4TT7K	Breast	GTEX	Normal
156	GTEX-Y5V5-2126-SM-4WWFO	Breast	GTEX	Normal
157	GTEX-Y8LW-1626-SM-5IFHX	Breast	GTEX	Normal

158	GTEX-Y9LG-1426-SM-5IFJZ	Breast	GTEX	Normal
159	GTEX-YB5K-1626-SM-5IFIN	Breast	GTEX	Normal
160	GTEX-YEC3-1026-SM-5IFI5	Breast	GTEX	Normal
161	GTEX-YJ8O-2226-SM-5IFHW	Breast	GTEX	Normal
162	GTEX-ZA64-1526-SM-5CVMD	Breast	GTEX	Normal
163	GTEX-ZDTT-2126-SM-5S2OJ	Breast	GTEX	Normal
164	GTEX-ZEX8-2226-SM-57WC6	Breast	GTEX	Normal
165	GTEX-ZF29-1926-SM-5S2P1	Breast	GTEX	Normal
166	GTEX-ZF3C-2326-SM-5S2MZ	Breast	GTEX	Normal
167	GTEX-ZLFU-2126-SM-4WWEV	Breast	GTEX	Normal
168	GTEX-ZPIC-1126-SM-5BC7F	Breast	GTEX	Normal
169	GTEX-ZQG8-0726-SM-5P9H9	Breast	GTEX	Normal
170	GTEX-ZT9W-2026-SM-51MRA	Breast	GTEX	Normal
171	GTEX-ZUA1-1526-SM-59HLS	Breast	GTEX	Normal
172	GTEX-ZV6S-1826-SM-5NQ8D	Breast	GTEX	Normal
173	GTEX-ZV7C-1826-SM-5NQ83	Breast	GTEX	Normal
174	GTEX-ZVE2-1226-SM-5NQ8R	Breast	GTEX	Normal
175	GTEX-ZVT4-1026-SM-57WC4	Breast	GTEX	Normal
176	GTEX-ZVZQ-0826-SM-51MRF	Breast	GTEX	Normal
177	GTEX-ZY6K-1626-SM-5GZVV	Breast	GTEX	Normal
178	GTEX-ZYT6-0126-SM-5E45J	Breast	GTEX	Normal
179	GTEX-ZYWO-2326-SM-5GZY4	Breast	GTEX	Normal
180	TCGA-BH-A0H9-11	Breast	TCGA	Normal
181	TCGA-GI-A2C8-11	Breast	TCGA	Normal
182	TCGA-AC-A2FF-11	Breast	TCGA	Normal
183	TCGA-BH-A1FR-11	Breast	TCGA	Normal
184	TCGA-A7-A0DC-11	Breast	TCGA	Normal
185	TCGA-BH-A0BW-11	Breast	TCGA	Normal
186	TCGA-BH-A0DD-11	Breast	TCGA	Normal
187	TCGA-E9-A1N9-11	Breast	TCGA	Normal
188	TCGA-BH-A0DG-11	Breast	TCGA	Normal
189	TCGA-BH-A1FM-11	Breast	TCGA	Normal
190	TCGA-E2-A158-11	Breast	TCGA	Normal

191	TCGA-E2-A153-11	Breast	TCGA	Normal
192	TCGA-BH-A0E1-11	Breast	TCGA	Normal
193	TCGA-BH-A0H5-11	Breast	TCGA	Normal
194	TCGA-BH-A18S-11	Breast	TCGA	Normal
195	TCGA-A7-A13G-11	Breast	TCGA	Normal
196	TCGA-BH-A204-11	Breast	TCGA	Normal
197	TCGA-BH-A0HA-11	Breast	TCGA	Normal
198	TCGA-BH-A0C3-11	Breast	TCGA	Normal
199	TCGA-BH-A0B3-11	Breast	TCGA	Normal
200	TCGA-BH-A0H7-11	Breast	TCGA	Normal
201	TCGA-BH-A18N-11	Breast	TCGA	Normal
202	TCGA-BH-A1ET-11	Breast	TCGA	Normal
203	TCGA-A7-A0CE-11	Breast	TCGA	Normal
204	TCGA-A7-A0CH-11	Breast	TCGA	Normal
205	TCGA-A7-A0D9-11	Breast	TCGA	Normal
206	TCGA-A7-A0DB-11	Breast	TCGA	Normal
207	TCGA-A7-A13E-11	Breast	TCGA	Normal
208	TCGA-A7-A13F-11	Breast	TCGA	Normal
209	TCGA-AC-A23H-11	Breast	TCGA	Normal
210	TCGA-AC-A2FB-11	Breast	TCGA	Normal
211	TCGA-AC-A2FM-11	Breast	TCGA	Normal
212	TCGA-BH-A0AU-11	Breast	TCGA	Normal
213	TCGA-BH-A0AY-11	Breast	TCGA	Normal
214	TCGA-BH-A0AZ-11	Breast	TCGA	Normal
215	TCGA-BH-A0B5-11	Breast	TCGA	Normal
216	TCGA-BH-A0B7-11	Breast	TCGA	Normal
217	TCGA-BH-A0B8-11	Breast	TCGA	Normal
218	TCGA-BH-A0BA-11	Breast	TCGA	Normal
219	TCGA-BH-A0BC-11	Breast	TCGA	Normal
220	TCGA-BH-A0BJ-11	Breast	TCGA	Normal
221	TCGA-BH-A0BM-11	Breast	TCGA	Normal
222	TCGA-BH-A0BQ-11	Breast	TCGA	Normal
223	TCGA-BH-A0BS-11	Breast	TCGA	Normal

224	TCGA-BH-A0BT-11	Breast	TCGA	Normal
225	TCGA-BH-A0BV-11	Breast	TCGA	Normal
226	TCGA-BH-A0BZ-11	Breast	TCGA	Normal
227	TCGA-BH-A0CO-11	Breast	TCGA	Normal
228	TCGA-BH-A0DH-11	Breast	TCGA	Normal
229	TCGA-BH-A0DK-11	Breast	TCGA	Normal
230	TCGA-BH-A0DL-11	Breast	TCGA	Normal
231	TCGA-BH-A0DO-11	Breast	TCGA	Normal
232	TCGA-BH-A0DP-11	Breast	TCGA	Normal
233	TCGA-BH-A0DQ-11	Breast	TCGA	Normal
234	TCGA-BH-A0DT-11	Breast	TCGA	Normal
235	TCGA-BH-A0DV-11	Breast	TCGA	Normal
236	TCGA-BH-A0DZ-11	Breast	TCGA	Normal
237	TCGA-BH-A0E0-11	Breast	TCGA	Normal
238	TCGA-BH-A0HK-11	Breast	TCGA	Normal
239	TCGA-BH-A18J-11	Breast	TCGA	Normal
240	TCGA-BH-A18K-11	Breast	TCGA	Normal
241	TCGA-BH-A18L-11	Breast	TCGA	Normal
242	TCGA-BH-A18M-11	Breast	TCGA	Normal
243	TCGA-BH-A18P-11	Breast	TCGA	Normal
244	TCGA-BH-A18Q-11	Breast	TCGA	Normal
245	TCGA-BH-A18R-11	Breast	TCGA	Normal
246	TCGA-BH-A18U-11	Breast	TCGA	Normal
247	TCGA-BH-A18V-11	Breast	TCGA	Normal
248	TCGA-BH-A1EN-11	Breast	TCGA	Normal
249	TCGA-BH-A1EO-11	Breast	TCGA	Normal
250	TCGA-BH-A1EU-11	Breast	TCGA	Normal
251	TCGA-BH-A1EV-11	Breast	TCGA	Normal
252	TCGA-BH-A1EW-11	Breast	TCGA	Normal
253	TCGA-BH-A1F0-11	Breast	TCGA	Normal
254	TCGA-BH-A1F2-11	Breast	TCGA	Normal
255	TCGA-BH-A1F6-11	Breast	TCGA	Normal
256	TCGA-BH-A1F8-11	Breast	TCGA	Normal

257	TCGA-BH-A1FB-11	Breast	TCGA	Normal
258	TCGA-BH-A1FC-11	Breast	TCGA	Normal
259	TCGA-BH-A1FD-11	Breast	TCGA	Normal
260	TCGA-BH-A1FE-11	Breast	TCGA	Normal
261	TCGA-BH-A1FG-11	Breast	TCGA	Normal
262	TCGA-BH-A1FH-11	Breast	TCGA	Normal
263	TCGA-BH-A1FJ-11	Breast	TCGA	Normal
264	TCGA-BH-A1FN-11	Breast	TCGA	Normal
265	TCGA-BH-A1FU-11	Breast	TCGA	Normal
266	TCGA-BH-A203-11	Breast	TCGA	Normal
267	TCGA-BH-A208-11	Breast	TCGA	Normal
268	TCGA-BH-A209-11	Breast	TCGA	Normal
269	TCGA-E2-A15I-11	Breast	TCGA	Normal
270	TCGA-E2-A15K-11	Breast	TCGA	Normal
271	TCGA-E2-A15M-11	Breast	TCGA	Normal
272	TCGA-E2-A1BC-11	Breast	TCGA	Normal
273	TCGA-E2-A1IG-11	Breast	TCGA	Normal
274	TCGA-E2-A1L7-11	Breast	TCGA	Normal
275	TCGA-E2-A1LB-11	Breast	TCGA	Normal
276	TCGA-E2-A1LH-11	Breast	TCGA	Normal
277	TCGA-E2-A1LS-11	Breast	TCGA	Normal
278	TCGA-E9-A1N4-11	Breast	TCGA	Normal
279	TCGA-E9-A1N5-11	Breast	TCGA	Normal
280	TCGA-E9-A1N6-11	Breast	TCGA	Normal
281	TCGA-E9-A1NA-11	Breast	TCGA	Normal
282	TCGA-E9-A1ND-11	Breast	TCGA	Normal
283	TCGA-E9-A1NF-11	Breast	TCGA	Normal
284	TCGA-E9-A1NG-11	Breast	TCGA	Normal
285	TCGA-E9-A1R7-11	Breast	TCGA	Normal
286	TCGA-E9-A1RB-11	Breast	TCGA	Normal
287	TCGA-E9-A1RC-11	Breast	TCGA	Normal
288	TCGA-E9-A1RD-11	Breast	TCGA	Normal
289	TCGA-E9-A1RF-11	Breast	TCGA	Normal

290	TCGA-E9-A1RH-11	Breast	TCGA	Normal
291	TCGA-E9-A1RI-11	Breast	TCGA	Normal
292	TCGA-GI-A2C9-11	Breast	TCGA	Normal

Tabla 1B. Datos generales de las muestras tumorales (n= 1092) consideradas para evaluar los niveles de expresión de *MAFA-AS1* en tejido mamario normal vs tumoral. Se colorean en gris aquellas muestras que fueron posteriormente excluidas, por no contar con datos clínicos, para el análisis de los niveles de expresión de este lncRNA estratificando por subtipo molecular de CaMa (n= 943).

No. muestra	ID muestra	Sitio primario	Base de datos	Tipo de muestra
1	TCGA-3C-AAAU-01	Breast	TCGA	Tumor
2	TCGA-3C-AALI-01	Breast	TCGA	Tumor
3	TCGA-3C-AALJ-01	Breast	TCGA	Tumor
4	TCGA-3C-AALK-01	Breast	TCGA	Tumor
5	TCGA-4H-AAAK-01	Breast	TCGA	Tumor
6	TCGA-5L-AAT0-01	Breast	TCGA	Tumor
7	TCGA-5T-A9QA-01	Breast	TCGA	Tumor
8	TCGA-A1-A0SD-01	Breast	TCGA	Tumor
9	TCGA-A1-A0SE-01	Breast	TCGA	Tumor
10	TCGA-A1-A0SF-01	Breast	TCGA	Tumor
11	TCGA-A1-A0SG-01	Breast	TCGA	Tumor
12	TCGA-A1-A0SH-01	Breast	TCGA	Tumor
13	TCGA-A1-A0SI-01	Breast	TCGA	Tumor
14	TCGA-A1-A0SJ-01	Breast	TCGA	Tumor
15	TCGA-A1-A0SK-01	Breast	TCGA	Tumor
16	TCGA-A1-A0SN-01	Breast	TCGA	Tumor
17	TCGA-A1-A0SO-01	Breast	TCGA	Tumor
18	TCGA-A1-A0SP-01	Breast	TCGA	Tumor
19	TCGA-A1-A0SQ-01	Breast	TCGA	Tumor
20	TCGA-A2-A04N-01	Breast	TCGA	Tumor
21	TCGA-A2-A04P-01	Breast	TCGA	Tumor
22	TCGA-A2-A04Q-01	Breast	TCGA	Tumor
23	TCGA-A2-A04R-01	Breast	TCGA	Tumor
24	TCGA-A2-A04T-01	Breast	TCGA	Tumor

25	TCGA-A2-A04U-01	Breast	TCGA	Tumor
26	TCGA-A2-A04V-01	Breast	TCGA	Tumor
27	TCGA-A2-A04W-01	Breast	TCGA	Tumor
28	TCGA-A2-A04X-01	Breast	TCGA	Tumor
29	TCGA-A2-A04Y-01	Breast	TCGA	Tumor
30	TCGA-A2-A0CK-01	Breast	TCGA	Tumor
31	TCGA-A2-A0CM-01	Breast	TCGA	Tumor
32	TCGA-A2-A0CP-01	Breast	TCGA	Tumor
33	TCGA-A2-A0CQ-01	Breast	TCGA	Tumor
34	TCGA-A2-A0CR-01	Breast	TCGA	Tumor
35	TCGA-A2-A0CS-01	Breast	TCGA	Tumor
36	TCGA-A2-A0CT-01	Breast	TCGA	Tumor
37	TCGA-A2-A0CU-01	Breast	TCGA	Tumor
38	TCGA-A2-A0CV-01	Breast	TCGA	Tumor
39	TCGA-A2-A0CW-01	Breast	TCGA	Tumor
40	TCGA-A2-A0CX-01	Breast	TCGA	Tumor
41	TCGA-A2-A0D0-01	Breast	TCGA	Tumor
42	TCGA-A2-A0D1-01	Breast	TCGA	Tumor
43	TCGA-A2-A0D2-01	Breast	TCGA	Tumor
44	TCGA-A2-A0D3-01	Breast	TCGA	Tumor
45	TCGA-A2-A0D4-01	Breast	TCGA	Tumor
46	TCGA-A2-A0EM-01	Breast	TCGA	Tumor
47	TCGA-A2-A0EN-01	Breast	TCGA	Tumor
48	TCGA-A2-A0EO-01	Breast	TCGA	Tumor
49	TCGA-A2-A0EP-01	Breast	TCGA	Tumor
50	TCGA-A2-A0EQ-01	Breast	TCGA	Tumor
51	TCGA-A2-A0ER-01	Breast	TCGA	Tumor
52	TCGA-A2-A0ES-01	Breast	TCGA	Tumor
53	TCGA-A2-A0ET-01	Breast	TCGA	Tumor
54	TCGA-A2-A0EU-01	Breast	TCGA	Tumor
55	TCGA-A2-A0EV-01	Breast	TCGA	Tumor
56	TCGA-A2-A0EW-01	Breast	TCGA	Tumor
57	TCGA-A2-A0EX-01	Breast	TCGA	Tumor

58	TCGA-A2-A0EY-01	Breast	TCGA	Tumor
59	TCGA-A2-A0ST-01	Breast	TCGA	Tumor
60	TCGA-A2-A0SU-01	Breast	TCGA	Tumor
61	TCGA-A2-A0SV-01	Breast	TCGA	Tumor
62	TCGA-A2-A0SW-01	Breast	TCGA	Tumor
63	TCGA-A2-A0SX-01	Breast	TCGA	Tumor
64	TCGA-A2-A0SY-01	Breast	TCGA	Tumor
65	TCGA-A2-A0T0-01	Breast	TCGA	Tumor
66	TCGA-A2-A0T1-01	Breast	TCGA	Tumor
67	TCGA-A2-A0T2-01	Breast	TCGA	Tumor
68	TCGA-A2-A0T3-01	Breast	TCGA	Tumor
69	TCGA-A2-A0T4-01	Breast	TCGA	Tumor
70	TCGA-A2-A0T5-01	Breast	TCGA	Tumor
71	TCGA-A2-A0T6-01	Breast	TCGA	Tumor
72	TCGA-A2-A0T7-01	Breast	TCGA	Tumor
73	TCGA-A2-A0YC-01	Breast	TCGA	Tumor
74	TCGA-A2-A0YD-01	Breast	TCGA	Tumor
75	TCGA-A2-A0YE-01	Breast	TCGA	Tumor
76	TCGA-A2-A0YF-01	Breast	TCGA	Tumor
77	TCGA-A2-A0YG-01	Breast	TCGA	Tumor
78	TCGA-A2-A0YH-01	Breast	TCGA	Tumor
79	TCGA-A2-A0YI-01	Breast	TCGA	Tumor
80	TCGA-A2-A0YJ-01	Breast	TCGA	Tumor
81	TCGA-A2-A0YL-01	Breast	TCGA	Tumor
82	TCGA-A2-A0YM-01	Breast	TCGA	Tumor
83	TCGA-A2-A0YT-01	Breast	TCGA	Tumor
84	TCGA-A2-A1FV-01	Breast	TCGA	Tumor
85	TCGA-A2-A1FW-01	Breast	TCGA	Tumor
86	TCGA-A2-A1FX-01	Breast	TCGA	Tumor
87	TCGA-A2-A1FZ-01	Breast	TCGA	Tumor
88	TCGA-A2-A1G0-01	Breast	TCGA	Tumor
89	TCGA-A2-A1G1-01	Breast	TCGA	Tumor
90	TCGA-A2-A1G4-01	Breast	TCGA	Tumor

91	TCGA-A2-A259-01	Breast	TCGA	Tumor
92	TCGA-A2-A25B-01	Breast	TCGA	Tumor
93	TCGA-A2-A25C-01	Breast	TCGA	Tumor
94	TCGA-A2-A25D-01	Breast	TCGA	Tumor
95	TCGA-A2-A25E-01	Breast	TCGA	Tumor
96	TCGA-A2-A25F-01	Breast	TCGA	Tumor
97	TCGA-A2-A3KD-01	Breast	TCGA	Tumor
98	TCGA-A2-A3XT-01	Breast	TCGA	Tumor
99	TCGA-A2-A3XU-01	Breast	TCGA	Tumor
100	TCGA-A2-A3XV-01	Breast	TCGA	Tumor
101	TCGA-A2-A3XX-01	Breast	TCGA	Tumor
102	TCGA-A2-A3XZ-01	Breast	TCGA	Tumor
103	TCGA-A2-A3Y0-01	Breast	TCGA	Tumor
104	TCGA-A2-A4S1-01	Breast	TCGA	Tumor
105	TCGA-A2-A4S2-01	Breast	TCGA	Tumor
106	TCGA-A2-A4S3-01	Breast	TCGA	Tumor
107	TCGA-A7-A0CD-01	Breast	TCGA	Tumor
108	TCGA-A7-A0CE-01	Breast	TCGA	Tumor
109	TCGA-A7-A0CG-01	Breast	TCGA	Tumor
110	TCGA-A7-A0CH-01	Breast	TCGA	Tumor
111	TCGA-A7-A0CJ-01	Breast	TCGA	Tumor
112	TCGA-A7-A0D9-01	Breast	TCGA	Tumor
113	TCGA-A7-A0DA-01	Breast	TCGA	Tumor
114	TCGA-A7-A0DB-01	Breast	TCGA	Tumor
115	TCGA-A7-A13D-01	Breast	TCGA	Tumor
116	TCGA-A7-A13E-01	Breast	TCGA	Tumor
117	TCGA-A7-A13F-01	Breast	TCGA	Tumor
118	TCGA-A7-A13G-01	Breast	TCGA	Tumor
119	TCGA-A7-A26E-01	Breast	TCGA	Tumor
120	TCGA-A7-A26F-01	Breast	TCGA	Tumor
121	TCGA-A7-A26G-01	Breast	TCGA	Tumor
122	TCGA-A7-A26H-01	Breast	TCGA	Tumor
123	TCGA-A7-A26I-01	Breast	TCGA	Tumor

124	TCGA-A7-A26J-01	Breast	TCGA	Tumor
125	TCGA-A7-A2KD-01	Breast	TCGA	Tumor
126	TCGA-A7-A3RF-01	Breast	TCGA	Tumor
127	TCGA-A7-A425-01	Breast	TCGA	Tumor
128	TCGA-A7-A4SD-01	Breast	TCGA	Tumor
129	TCGA-A7-A4SE-01	Breast	TCGA	Tumor
130	TCGA-A7-A56D-01	Breast	TCGA	Tumor
131	TCGA-A7-A5ZV-01	Breast	TCGA	Tumor
132	TCGA-A7-A5ZW-01	Breast	TCGA	Tumor
133	TCGA-A7-A5ZX-01	Breast	TCGA	Tumor
134	TCGA-A7-A6VV-01	Breast	TCGA	Tumor
135	TCGA-A7-A6VW-01	Breast	TCGA	Tumor
136	TCGA-A7-A6VX-01	Breast	TCGA	Tumor
137	TCGA-A7-A6VY-01	Breast	TCGA	Tumor
138	TCGA-A8-A06N-01	Breast	TCGA	Tumor
139	TCGA-A8-A06O-01	Breast	TCGA	Tumor
140	TCGA-A8-A06P-01	Breast	TCGA	Tumor
141	TCGA-A8-A06Q-01	Breast	TCGA	Tumor
142	TCGA-A8-A06R-01	Breast	TCGA	Tumor
143	TCGA-A8-A06T-01	Breast	TCGA	Tumor
144	TCGA-A8-A06U-01	Breast	TCGA	Tumor
145	TCGA-A8-A06X-01	Breast	TCGA	Tumor
146	TCGA-A8-A06Y-01	Breast	TCGA	Tumor
147	TCGA-A8-A06Z-01	Breast	TCGA	Tumor
148	TCGA-A8-A075-01	Breast	TCGA	Tumor
149	TCGA-A8-A076-01	Breast	TCGA	Tumor
150	TCGA-A8-A079-01	Breast	TCGA	Tumor
151	TCGA-A8-A07B-01	Breast	TCGA	Tumor
152	TCGA-A8-A07E-01	Breast	TCGA	Tumor
153	TCGA-A8-A07F-01	Breast	TCGA	Tumor
154	TCGA-A8-A07G-01	Breast	TCGA	Tumor
155	TCGA-A8-A07I-01	Breast	TCGA	Tumor
156	TCGA-A8-A07J-01	Breast	TCGA	Tumor

157	TCGA-A8-A07L-01	Breast	TCGA	Tumor
158	TCGA-A8-A07O-01	Breast	TCGA	Tumor
159	TCGA-A8-A07P-01	Breast	TCGA	Tumor
160	TCGA-A8-A07U-01	Breast	TCGA	Tumor
161	TCGA-A8-A07W-01	Breast	TCGA	Tumor
162	TCGA-A8-A07Z-01	Breast	TCGA	Tumor
163	TCGA-A8-A081-01	Breast	TCGA	Tumor
164	TCGA-A8-A082-01	Breast	TCGA	Tumor
165	TCGA-A8-A083-01	Breast	TCGA	Tumor
166	TCGA-A8-A086-01	Breast	TCGA	Tumor
167	TCGA-A8-A08A-01	Breast	TCGA	Tumor
168	TCGA-A8-A08B-01	Breast	TCGA	Tumor
169	TCGA-A8-A08G-01	Breast	TCGA	Tumor
170	TCGA-A8-A08I-01	Breast	TCGA	Tumor
171	TCGA-A8-A08J-01	Breast	TCGA	Tumor
172	TCGA-A8-A08L-01	Breast	TCGA	Tumor
173	TCGA-A8-A08O-01	Breast	TCGA	Tumor
174	TCGA-A8-A08P-01	Breast	TCGA	Tumor
175	TCGA-A8-A08R-01	Breast	TCGA	Tumor
176	TCGA-A8-A08T-01	Breast	TCGA	Tumor
177	TCGA-A8-A08X-01	Breast	TCGA	Tumor
178	TCGA-A8-A08Z-01	Breast	TCGA	Tumor
179	TCGA-A8-A090-01	Breast	TCGA	Tumor
180	TCGA-A8-A091-01	Breast	TCGA	Tumor
181	TCGA-A8-A092-01	Breast	TCGA	Tumor
182	TCGA-A8-A093-01	Breast	TCGA	Tumor
183	TCGA-A8-A094-01	Breast	TCGA	Tumor
184	TCGA-A8-A095-01	Breast	TCGA	Tumor
185	TCGA-A8-A096-01	Breast	TCGA	Tumor
186	TCGA-A8-A097-01	Breast	TCGA	Tumor
187	TCGA-A8-A099-01	Breast	TCGA	Tumor
188	TCGA-A8-A09A-01	Breast	TCGA	Tumor
189	TCGA-A8-A09B-01	Breast	TCGA	Tumor

190	TCGA-A8-A09C-01	Breast	TCGA	Tumor
191	TCGA-A8-A09D-01	Breast	TCGA	Tumor
192	TCGA-A8-A09G-01	Breast	TCGA	Tumor
193	TCGA-A8-A09I-01	Breast	TCGA	Tumor
194	TCGA-A8-A09M-01	Breast	TCGA	Tumor
195	TCGA-A8-A09N-01	Breast	TCGA	Tumor
196	TCGA-A8-A09Q-01	Breast	TCGA	Tumor
197	TCGA-A8-A09R-01	Breast	TCGA	Tumor
198	TCGA-A8-A09T-01	Breast	TCGA	Tumor
199	TCGA-A8-A09V-01	Breast	TCGA	Tumor
200	TCGA-A8-A09W-01	Breast	TCGA	Tumor
201	TCGA-A8-A09X-01	Breast	TCGA	Tumor
202	TCGA-A8-A09Z-01	Breast	TCGA	Tumor
203	TCGA-A8-A0A1-01	Breast	TCGA	Tumor
204	TCGA-A8-A0A2-01	Breast	TCGA	Tumor
205	TCGA-A8-A0A4-01	Breast	TCGA	Tumor
206	TCGA-A8-A0A6-01	Breast	TCGA	Tumor
207	TCGA-A8-A0A7-01	Breast	TCGA	Tumor
208	TCGA-A8-A0A9-01	Breast	TCGA	Tumor
209	TCGA-A8-A0AB-01	Breast	TCGA	Tumor
210	TCGA-A8-A0AD-01	Breast	TCGA	Tumor
211	TCGA-AC-A23C-01	Breast	TCGA	Tumor
212	TCGA-AC-A23E-01	Breast	TCGA	Tumor
213	TCGA-AC-A23H-01	Breast	TCGA	Tumor
214	TCGA-AC-A2B8-01	Breast	TCGA	Tumor
215	TCGA-AC-A2BK-01	Breast	TCGA	Tumor
216	TCGA-AC-A2BM-01	Breast	TCGA	Tumor
217	TCGA-AC-A2FB-01	Breast	TCGA	Tumor
218	TCGA-AC-A2FF-01	Breast	TCGA	Tumor
219	TCGA-AC-A2FG-01	Breast	TCGA	Tumor
220	TCGA-AC-A2FO-01	Breast	TCGA	Tumor
221	TCGA-AC-A2QH-01	Breast	TCGA	Tumor
222	TCGA-AC-A3HN-01	Breast	TCGA	Tumor

223	TCGA-AC-A3OD-01	Breast	TCGA	Tumor
224	TCGA-AC-A3QP-01	Breast	TCGA	Tumor
225	TCGA-AC-A3QQ-01	Breast	TCGA	Tumor
226	TCGA-AC-A3W5-01	Breast	TCGA	Tumor
227	TCGA-AC-A3YJ-01	Breast	TCGA	Tumor
228	TCGA-AC-A4ZE-01	Breast	TCGA	Tumor
229	TCGA-AC-A5EH-01	Breast	TCGA	Tumor
230	TCGA-AC-A5XS-01	Breast	TCGA	Tumor
231	TCGA-AC-A5XU-01	Breast	TCGA	Tumor
232	TCGA-AC-A62X-01	Breast	TCGA	Tumor
233	TCGA-AC-A62Y-01	Breast	TCGA	Tumor
234	TCGA-AC-A6IV-01	Breast	TCGA	Tumor
235	TCGA-AC-A6IW-01	Breast	TCGA	Tumor
236	TCGA-AC-A6IX-01	Breast	TCGA	Tumor
237	TCGA-AC-A6NO-01	Breast	TCGA	Tumor
238	TCGA-AC-A7VB-01	Breast	TCGA	Tumor
239	TCGA-AC-A7VC-01	Breast	TCGA	Tumor
240	TCGA-AC-A8OP-01	Breast	TCGA	Tumor
241	TCGA-AC-A8OQ-01	Breast	TCGA	Tumor
242	TCGA-AC-A8OR-01	Breast	TCGA	Tumor
243	TCGA-AC-A8OS-01	Breast	TCGA	Tumor
244	TCGA-AN-A03X-01	Breast	TCGA	Tumor
245	TCGA-AN-A03Y-01	Breast	TCGA	Tumor
246	TCGA-AN-A041-01	Breast	TCGA	Tumor
247	TCGA-AN-A046-01	Breast	TCGA	Tumor
248	TCGA-AN-A049-01	Breast	TCGA	Tumor
249	TCGA-AN-A04A-01	Breast	TCGA	Tumor
250	TCGA-AN-A04C-01	Breast	TCGA	Tumor
251	TCGA-AN-A04D-01	Breast	TCGA	Tumor
252	TCGA-AN-A0AJ-01	Breast	TCGA	Tumor
253	TCGA-AN-A0AK-01	Breast	TCGA	Tumor
254	TCGA-AN-A0AL-01	Breast	TCGA	Tumor
255	TCGA-AN-A0AM-01	Breast	TCGA	Tumor

256	TCGA-AN-A0AR-01	Breast	TCGA	Tumor
257	TCGA-AN-A0AS-01	Breast	TCGA	Tumor
258	TCGA-AN-A0AT-01	Breast	TCGA	Tumor
259	TCGA-AN-A0FD-01	Breast	TCGA	Tumor
260	TCGA-AN-A0FF-01	Breast	TCGA	Tumor
261	TCGA-AN-A0FJ-01	Breast	TCGA	Tumor
262	TCGA-AN-A0FK-01	Breast	TCGA	Tumor
263	TCGA-AN-A0FL-01	Breast	TCGA	Tumor
264	TCGA-AN-A0FN-01	Breast	TCGA	Tumor
265	TCGA-AN-A0FS-01	Breast	TCGA	Tumor
266	TCGA-AN-A0FT-01	Breast	TCGA	Tumor
267	TCGA-AN-A0FV-01	Breast	TCGA	Tumor
268	TCGA-AN-A0FW-01	Breast	TCGA	Tumor
269	TCGA-AN-A0FX-01	Breast	TCGA	Tumor
270	TCGA-AN-A0FY-01	Breast	TCGA	Tumor
271	TCGA-AN-A0FZ-01	Breast	TCGA	Tumor
272	TCGA-AN-A0XL-01	Breast	TCGA	Tumor
273	TCGA-AN-A0XN-01	Breast	TCGA	Tumor
274	TCGA-AN-A0XO-01	Breast	TCGA	Tumor
275	TCGA-AN-A0XP-01	Breast	TCGA	Tumor
276	TCGA-AN-A0XR-01	Breast	TCGA	Tumor
277	TCGA-AN-A0XS-01	Breast	TCGA	Tumor
278	TCGA-AN-A0XT-01	Breast	TCGA	Tumor
279	TCGA-AN-A0XU-01	Breast	TCGA	Tumor
280	TCGA-AN-A0XV-01	Breast	TCGA	Tumor
281	TCGA-AN-A0XW-01	Breast	TCGA	Tumor
282	TCGA-AO-A03L-01	Breast	TCGA	Tumor
283	TCGA-AO-A03M-01	Breast	TCGA	Tumor
284	TCGA-AO-A03N-01	Breast	TCGA	Tumor
285	TCGA-AO-A03O-01	Breast	TCGA	Tumor
286	TCGA-AO-A03P-01	Breast	TCGA	Tumor
287	TCGA-AO-A03V-01	Breast	TCGA	Tumor
288	TCGA-AO-A0J2-01	Breast	TCGA	Tumor

289	TCGA-AO-A0J3-01	Breast	TCGA	Tumor
290	TCGA-AO-A0J4-01	Breast	TCGA	Tumor
291	TCGA-AO-A0J5-01	Breast	TCGA	Tumor
292	TCGA-AO-A0J6-01	Breast	TCGA	Tumor
293	TCGA-AO-A0J7-01	Breast	TCGA	Tumor
294	TCGA-AO-A0J8-01	Breast	TCGA	Tumor
295	TCGA-AO-A0J9-01	Breast	TCGA	Tumor
296	TCGA-AO-A0JA-01	Breast	TCGA	Tumor
297	TCGA-AO-A0JC-01	Breast	TCGA	Tumor
298	TCGA-AO-A0JD-01	Breast	TCGA	Tumor
299	TCGA-AO-A0JE-01	Breast	TCGA	Tumor
300	TCGA-AO-A0JF-01	Breast	TCGA	Tumor
301	TCGA-AO-A0JG-01	Breast	TCGA	Tumor
302	TCGA-AO-A0JI-01	Breast	TCGA	Tumor
303	TCGA-AO-A0JJ-01	Breast	TCGA	Tumor
304	TCGA-AO-A0JM-01	Breast	TCGA	Tumor
305	TCGA-AO-A124-01	Breast	TCGA	Tumor
306	TCGA-AO-A125-01	Breast	TCGA	Tumor
307	TCGA-AO-A126-01	Breast	TCGA	Tumor
308	TCGA-AO-A128-01	Breast	TCGA	Tumor
309	TCGA-AO-A129-01	Breast	TCGA	Tumor
310	TCGA-AO-A12A-01	Breast	TCGA	Tumor
311	TCGA-AO-A12B-01	Breast	TCGA	Tumor
312	TCGA-AO-A12D-01	Breast	TCGA	Tumor
313	TCGA-AO-A12E-01	Breast	TCGA	Tumor
314	TCGA-AO-A12F-01	Breast	TCGA	Tumor
315	TCGA-AO-A12G-01	Breast	TCGA	Tumor
316	TCGA-AO-A12H-01	Breast	TCGA	Tumor
317	TCGA-AO-A1KP-01	Breast	TCGA	Tumor
318	TCGA-AO-A1KR-01	Breast	TCGA	Tumor
319	TCGA-AO-A1KS-01	Breast	TCGA	Tumor
320	TCGA-AO-A1KT-01	Breast	TCGA	Tumor
321	TCGA-AQ-A04H-01	Breast	TCGA	Tumor

322	TCGA-AQ-A04J-01	Breast	TCGA	Tumor
323	TCGA-AQ-A0Y5-01	Breast	TCGA	Tumor
324	TCGA-AQ-A1H2-01	Breast	TCGA	Tumor
325	TCGA-AQ-A1H3-01	Breast	TCGA	Tumor
326	TCGA-AQ-A7U7-01	Breast	TCGA	Tumor
327	TCGA-AR-A0TP-01	Breast	TCGA	Tumor
328	TCGA-AR-A0TQ-01	Breast	TCGA	Tumor
329	TCGA-AR-A0TR-01	Breast	TCGA	Tumor
330	TCGA-AR-A0TS-01	Breast	TCGA	Tumor
331	TCGA-AR-A0TT-01	Breast	TCGA	Tumor
332	TCGA-AR-A0TV-01	Breast	TCGA	Tumor
333	TCGA-AR-A0TW-01	Breast	TCGA	Tumor
334	TCGA-AR-A0TX-01	Breast	TCGA	Tumor
335	TCGA-AR-A0TY-01	Breast	TCGA	Tumor
336	TCGA-AR-A0TZ-01	Breast	TCGA	Tumor
337	TCGA-AR-A0U0-01	Breast	TCGA	Tumor
338	TCGA-AR-A0U2-01	Breast	TCGA	Tumor
339	TCGA-AR-A0U3-01	Breast	TCGA	Tumor
340	TCGA-AR-A0U4-01	Breast	TCGA	Tumor
341	TCGA-AR-A1AH-01	Breast	TCGA	Tumor
342	TCGA-AR-A1AI-01	Breast	TCGA	Tumor
343	TCGA-AR-A1AJ-01	Breast	TCGA	Tumor
344	TCGA-AR-A1AK-01	Breast	TCGA	Tumor
345	TCGA-AR-A1AL-01	Breast	TCGA	Tumor
346	TCGA-AR-A1AN-01	Breast	TCGA	Tumor
347	TCGA-AR-A1AP-01	Breast	TCGA	Tumor
348	TCGA-AR-A1AQ-01	Breast	TCGA	Tumor
349	TCGA-AR-A1AR-01	Breast	TCGA	Tumor
350	TCGA-AR-A1AS-01	Breast	TCGA	Tumor
351	TCGA-AR-A1AU-01	Breast	TCGA	Tumor
352	TCGA-AR-A1AW-01	Breast	TCGA	Tumor
353	TCGA-AR-A1AX-01	Breast	TCGA	Tumor
354	TCGA-AR-A1AY-01	Breast	TCGA	Tumor

355	TCGA-AR-A24H-01	Breast	TCGA	Tumor
356	TCGA-AR-A24K-01	Breast	TCGA	Tumor
357	TCGA-AR-A24L-01	Breast	TCGA	Tumor
358	TCGA-AR-A24M-01	Breast	TCGA	Tumor
359	TCGA-AR-A24N-01	Breast	TCGA	Tumor
360	TCGA-AR-A24O-01	Breast	TCGA	Tumor
361	TCGA-AR-A24P-01	Breast	TCGA	Tumor
362	TCGA-AR-A24Q-01	Breast	TCGA	Tumor
363	TCGA-AR-A24R-01	Breast	TCGA	Tumor
364	TCGA-AR-A24S-01	Breast	TCGA	Tumor
365	TCGA-AR-A24T-01	Breast	TCGA	Tumor
366	TCGA-AR-A24U-01	Breast	TCGA	Tumor
367	TCGA-AR-A24V-01	Breast	TCGA	Tumor
368	TCGA-AR-A24W-01	Breast	TCGA	Tumor
369	TCGA-AR-A24X-01	Breast	TCGA	Tumor
370	TCGA-AR-A24Z-01	Breast	TCGA	Tumor
371	TCGA-AR-A250-01	Breast	TCGA	Tumor
372	TCGA-AR-A251-01	Breast	TCGA	Tumor
373	TCGA-AR-A252-01	Breast	TCGA	Tumor
374	TCGA-AR-A254-01	Breast	TCGA	Tumor
375	TCGA-AR-A255-01	Breast	TCGA	Tumor
376	TCGA-AR-A256-01	Breast	TCGA	Tumor
377	TCGA-AR-A2LE-01	Breast	TCGA	Tumor
378	TCGA-AR-A2LK-01	Breast	TCGA	Tumor
379	TCGA-AR-A2LM-01	Breast	TCGA	Tumor
380	TCGA-AR-A2LN-01	Breast	TCGA	Tumor
381	TCGA-AR-A2LO-01	Breast	TCGA	Tumor
382	TCGA-AR-A5QM-01	Breast	TCGA	Tumor
383	TCGA-AR-A5QN-01	Breast	TCGA	Tumor
384	TCGA-AR-A5QP-01	Breast	TCGA	Tumor
385	TCGA-AR-A5QQ-01	Breast	TCGA	Tumor
386	TCGA-B6-A0I1-01	Breast	TCGA	Tumor
387	TCGA-B6-A0I2-01	Breast	TCGA	Tumor

388	TCGA-B6-A0I5-01	Breast	TCGA	Tumor
389	TCGA-B6-A0I9-01	Breast	TCGA	Tumor
390	TCGA-B6-A0IA-01	Breast	TCGA	Tumor
391	TCGA-B6-A0IB-01	Breast	TCGA	Tumor
392	TCGA-B6-A0IC-01	Breast	TCGA	Tumor
393	TCGA-B6-A0IE-01	Breast	TCGA	Tumor
394	TCGA-B6-A0IG-01	Breast	TCGA	Tumor
395	TCGA-B6-A0IH-01	Breast	TCGA	Tumor
396	TCGA-B6-A0IJ-01	Breast	TCGA	Tumor
397	TCGA-B6-A0IK-01	Breast	TCGA	Tumor
398	TCGA-B6-A0IM-01	Breast	TCGA	Tumor
399	TCGA-B6-A0IN-01	Breast	TCGA	Tumor
400	TCGA-B6-A0IO-01	Breast	TCGA	Tumor
401	TCGA-B6-A0IP-01	Breast	TCGA	Tumor
402	TCGA-B6-A0IQ-01	Breast	TCGA	Tumor
403	TCGA-B6-A0RE-01	Breast	TCGA	Tumor
404	TCGA-B6-A0RG-01	Breast	TCGA	Tumor
405	TCGA-B6-A0RH-01	Breast	TCGA	Tumor
406	TCGA-B6-A0RI-01	Breast	TCGA	Tumor
407	TCGA-B6-A0RL-01	Breast	TCGA	Tumor
408	TCGA-B6-A0RM-01	Breast	TCGA	Tumor
409	TCGA-B6-A0RN-01	Breast	TCGA	Tumor
410	TCGA-B6-A0RO-01	Breast	TCGA	Tumor
411	TCGA-B6-A0RP-01	Breast	TCGA	Tumor
412	TCGA-B6-A0RS-01	Breast	TCGA	Tumor
413	TCGA-B6-A0RT-01	Breast	TCGA	Tumor
414	TCGA-B6-A0RU-01	Breast	TCGA	Tumor
415	TCGA-B6-A0RV-01	Breast	TCGA	Tumor
416	TCGA-B6-A0WS-01	Breast	TCGA	Tumor
417	TCGA-B6-A0WT-01	Breast	TCGA	Tumor
418	TCGA-B6-A0WV-01	Breast	TCGA	Tumor
419	TCGA-B6-A0WW-01	Breast	TCGA	Tumor
420	TCGA-B6-A0WX-01	Breast	TCGA	Tumor

421	TCGA-B6-A0WY-01	Breast	TCGA	Tumor
422	TCGA-B6-A0WZ-01	Breast	TCGA	Tumor
423	TCGA-B6-A0X0-01	Breast	TCGA	Tumor
424	TCGA-B6-A0X1-01	Breast	TCGA	Tumor
425	TCGA-B6-A0X4-01	Breast	TCGA	Tumor
426	TCGA-B6-A0X5-01	Breast	TCGA	Tumor
427	TCGA-B6-A0X7-01	Breast	TCGA	Tumor
428	TCGA-B6-A1KC-01	Breast	TCGA	Tumor
429	TCGA-B6-A1KF-01	Breast	TCGA	Tumor
430	TCGA-B6-A1KI-01	Breast	TCGA	Tumor
431	TCGA-B6-A1KN-01	Breast	TCGA	Tumor
432	TCGA-B6-A2IU-01	Breast	TCGA	Tumor
433	TCGA-B6-A401-01	Breast	TCGA	Tumor
434	TCGA-B6-A409-01	Breast	TCGA	Tumor
435	TCGA-B6-A40B-01	Breast	TCGA	Tumor
436	TCGA-B6-A40C-01	Breast	TCGA	Tumor
437	TCGA-BH-A0AU-01	Breast	TCGA	Tumor
438	TCGA-BH-A0AV-01	Breast	TCGA	Tumor
439	TCGA-BH-A0AW-01	Breast	TCGA	Tumor
440	TCGA-BH-A0AZ-01	Breast	TCGA	Tumor
441	TCGA-BH-A0B0-01	Breast	TCGA	Tumor
442	TCGA-BH-A0B3-01	Breast	TCGA	Tumor
443	TCGA-BH-A0B5-01	Breast	TCGA	Tumor
444	TCGA-BH-A0B7-01	Breast	TCGA	Tumor
445	TCGA-BH-A0B9-01	Breast	TCGA	Tumor
446	TCGA-BH-A0BA-01	Breast	TCGA	Tumor
447	TCGA-BH-A0BC-01	Breast	TCGA	Tumor
448	TCGA-BH-A0BD-01	Breast	TCGA	Tumor
449	TCGA-BH-A0BF-01	Breast	TCGA	Tumor
450	TCGA-BH-A0BG-01	Breast	TCGA	Tumor
451	TCGA-BH-A0BJ-01	Breast	TCGA	Tumor
452	TCGA-BH-A0BL-01	Breast	TCGA	Tumor
453	TCGA-BH-A0BM-01	Breast	TCGA	Tumor

454	TCGA-BH-A0BO-01	Breast	TCGA	Tumor
455	TCGA-BH-A0BP-01	Breast	TCGA	Tumor
456	TCGA-BH-A0BQ-01	Breast	TCGA	Tumor
457	TCGA-BH-A0BR-01	Breast	TCGA	Tumor
458	TCGA-BH-A0BS-01	Breast	TCGA	Tumor
459	TCGA-BH-A0BT-01	Breast	TCGA	Tumor
460	TCGA-BH-A0BV-01	Breast	TCGA	Tumor
461	TCGA-BH-A0BW-01	Breast	TCGA	Tumor
462	TCGA-BH-A0BZ-01	Breast	TCGA	Tumor
463	TCGA-BH-A0C0-01	Breast	TCGA	Tumor
464	TCGA-BH-A0C1-01	Breast	TCGA	Tumor
465	TCGA-BH-A0C3-01	Breast	TCGA	Tumor
466	TCGA-BH-A0C7-01	Breast	TCGA	Tumor
467	TCGA-BH-A0DE-01	Breast	TCGA	Tumor
468	TCGA-BH-A0DG-01	Breast	TCGA	Tumor
469	TCGA-BH-A0DH-01	Breast	TCGA	Tumor
470	TCGA-BH-A0DI-01	Breast	TCGA	Tumor
471	TCGA-BH-A0DK-01	Breast	TCGA	Tumor
472	TCGA-BH-A0DL-01	Breast	TCGA	Tumor
473	TCGA-BH-A0DO-01	Breast	TCGA	Tumor
474	TCGA-BH-A0DP-01	Breast	TCGA	Tumor
475	TCGA-BH-A0DQ-01	Breast	TCGA	Tumor
476	TCGA-BH-A0DS-01	Breast	TCGA	Tumor
477	TCGA-BH-A0DT-01	Breast	TCGA	Tumor
478	TCGA-BH-A0DV-01	Breast	TCGA	Tumor
479	TCGA-BH-A0DX-01	Breast	TCGA	Tumor
480	TCGA-BH-A0DZ-01	Breast	TCGA	Tumor
481	TCGA-BH-A0E0-01	Breast	TCGA	Tumor
482	TCGA-BH-A0E1-01	Breast	TCGA	Tumor
483	TCGA-BH-A0E2-01	Breast	TCGA	Tumor
484	TCGA-BH-A0E6-01	Breast	TCGA	Tumor
485	TCGA-BH-A0E7-01	Breast	TCGA	Tumor
486	TCGA-BH-A0E9-01	Breast	TCGA	Tumor

487	TCGA-BH-A0EA-01	Breast	TCGA	Tumor
488	TCGA-BH-A0EB-01	Breast	TCGA	Tumor
489	TCGA-BH-A0EE-01	Breast	TCGA	Tumor
490	TCGA-BH-A0EI-01	Breast	TCGA	Tumor
491	TCGA-BH-A0GY-01	Breast	TCGA	Tumor
492	TCGA-BH-A0GZ-01	Breast	TCGA	Tumor
493	TCGA-BH-A0H0-01	Breast	TCGA	Tumor
494	TCGA-BH-A0H3-01	Breast	TCGA	Tumor
495	TCGA-BH-A0H5-01	Breast	TCGA	Tumor
496	TCGA-BH-A0H6-01	Breast	TCGA	Tumor
497	TCGA-BH-A0H7-01	Breast	TCGA	Tumor
498	TCGA-BH-A0H9-01	Breast	TCGA	Tumor
499	TCGA-BH-A0HA-01	Breast	TCGA	Tumor
500	TCGA-BH-A0HB-01	Breast	TCGA	Tumor
501	TCGA-BH-A0HI-01	Breast	TCGA	Tumor
502	TCGA-BH-A0HK-01	Breast	TCGA	Tumor
503	TCGA-BH-A0HO-01	Breast	TCGA	Tumor
504	TCGA-BH-A0HP-01	Breast	TCGA	Tumor
505	TCGA-BH-A0HQ-01	Breast	TCGA	Tumor
506	TCGA-BH-A0HU-01	Breast	TCGA	Tumor
507	TCGA-BH-A0HW-01	Breast	TCGA	Tumor
508	TCGA-BH-A0HX-01	Breast	TCGA	Tumor
509	TCGA-BH-A0HY-01	Breast	TCGA	Tumor
510	TCGA-BH-A0RX-01	Breast	TCGA	Tumor
511	TCGA-BH-A0W3-01	Breast	TCGA	Tumor
512	TCGA-BH-A0W4-01	Breast	TCGA	Tumor
513	TCGA-BH-A0W5-01	Breast	TCGA	Tumor
514	TCGA-BH-A0W7-01	Breast	TCGA	Tumor
515	TCGA-BH-A0WA-01	Breast	TCGA	Tumor
516	TCGA-BH-A18F-01	Breast	TCGA	Tumor
517	TCGA-BH-A18G-01	Breast	TCGA	Tumor
518	TCGA-BH-A18H-01	Breast	TCGA	Tumor
519	TCGA-BH-A18I-01	Breast	TCGA	Tumor

520	TCGA-BH-A18J-01	Breast	TCGA	Tumor
521	TCGA-BH-A18K-01	Breast	TCGA	Tumor
522	TCGA-BH-A18L-01	Breast	TCGA	Tumor
523	TCGA-BH-A18M-01	Breast	TCGA	Tumor
524	TCGA-BH-A18N-01	Breast	TCGA	Tumor
525	TCGA-BH-A18P-01	Breast	TCGA	Tumor
526	TCGA-BH-A18Q-01	Breast	TCGA	Tumor
527	TCGA-BH-A18R-01	Breast	TCGA	Tumor
528	TCGA-BH-A18S-01	Breast	TCGA	Tumor
529	TCGA-BH-A18T-01	Breast	TCGA	Tumor
530	TCGA-BH-A18U-01	Breast	TCGA	Tumor
531	TCGA-BH-A18V-01	Breast	TCGA	Tumor
532	TCGA-BH-A1EN-01	Breast	TCGA	Tumor
533	TCGA-BH-A1EO-01	Breast	TCGA	Tumor
534	TCGA-BH-A1ET-01	Breast	TCGA	Tumor
535	TCGA-BH-A1EU-01	Breast	TCGA	Tumor
536	TCGA-BH-A1EV-01	Breast	TCGA	Tumor
537	TCGA-BH-A1EW-01	Breast	TCGA	Tumor
538	TCGA-BH-A1EX-01	Breast	TCGA	Tumor
539	TCGA-BH-A1EY-01	Breast	TCGA	Tumor
540	TCGA-BH-A1F0-01	Breast	TCGA	Tumor
541	TCGA-BH-A1F2-01	Breast	TCGA	Tumor
542	TCGA-BH-A1F6-01	Breast	TCGA	Tumor
543	TCGA-BH-A1F8-01	Breast	TCGA	Tumor
544	TCGA-BH-A1FC-01	Breast	TCGA	Tumor
545	TCGA-BH-A1FD-01	Breast	TCGA	Tumor
546	TCGA-BH-A1FE-01	Breast	TCGA	Tumor
547	TCGA-BH-A1FG-01	Breast	TCGA	Tumor
548	TCGA-BH-A1FH-01	Breast	TCGA	Tumor
549	TCGA-BH-A1FJ-01	Breast	TCGA	Tumor
550	TCGA-BH-A1FL-01	Breast	TCGA	Tumor
551	TCGA-BH-A1FM-01	Breast	TCGA	Tumor
552	TCGA-BH-A1FN-01	Breast	TCGA	Tumor

553	TCGA-BH-A1FR-01	Breast	TCGA	Tumor
554	TCGA-BH-A201-01	Breast	TCGA	Tumor
555	TCGA-BH-A202-01	Breast	TCGA	Tumor
556	TCGA-BH-A203-01	Breast	TCGA	Tumor
557	TCGA-BH-A204-01	Breast	TCGA	Tumor
558	TCGA-BH-A209-01	Breast	TCGA	Tumor
559	TCGA-BH-A28Q-01	Breast	TCGA	Tumor
560	TCGA-BH-A2L8-01	Breast	TCGA	Tumor
561	TCGA-BH-A42V-01	Breast	TCGA	Tumor
562	TCGA-BH-A5IZ-01	Breast	TCGA	Tumor
563	TCGA-BH-A5J0-01	Breast	TCGA	Tumor
564	TCGA-BH-A6R8-01	Breast	TCGA	Tumor
565	TCGA-BH-A8FY-01	Breast	TCGA	Tumor
566	TCGA-BH-A8G0-01	Breast	TCGA	Tumor
567	TCGA-BH-AB28-01	Breast	TCGA	Tumor
568	TCGA-C8-A12K-01	Breast	TCGA	Tumor
569	TCGA-C8-A12L-01	Breast	TCGA	Tumor
570	TCGA-C8-A12M-01	Breast	TCGA	Tumor
571	TCGA-C8-A12N-01	Breast	TCGA	Tumor
572	TCGA-C8-A12O-01	Breast	TCGA	Tumor
573	TCGA-C8-A12P-01	Breast	TCGA	Tumor
574	TCGA-C8-A12Q-01	Breast	TCGA	Tumor
575	TCGA-C8-A12T-01	Breast	TCGA	Tumor
576	TCGA-C8-A12U-01	Breast	TCGA	Tumor
577	TCGA-C8-A12V-01	Breast	TCGA	Tumor
578	TCGA-C8-A12W-01	Breast	TCGA	Tumor
579	TCGA-C8-A12X-01	Breast	TCGA	Tumor
580	TCGA-C8-A12Y-01	Breast	TCGA	Tumor
581	TCGA-C8-A12Z-01	Breast	TCGA	Tumor
582	TCGA-C8-A130-01	Breast	TCGA	Tumor
583	TCGA-C8-A131-01	Breast	TCGA	Tumor
584	TCGA-C8-A132-01	Breast	TCGA	Tumor
585	TCGA-C8-A133-01	Breast	TCGA	Tumor

586	TCGA-C8-A134-01	Breast	TCGA	Tumor
587	TCGA-C8-A135-01	Breast	TCGA	Tumor
588	TCGA-C8-A137-01	Breast	TCGA	Tumor
589	TCGA-C8-A138-01	Breast	TCGA	Tumor
590	TCGA-C8-A1HE-01	Breast	TCGA	Tumor
591	TCGA-C8-A1HG-01	Breast	TCGA	Tumor
592	TCGA-C8-A1HI-01	Breast	TCGA	Tumor
593	TCGA-C8-A1HJ-01	Breast	TCGA	Tumor
594	TCGA-C8-A1HK-01	Breast	TCGA	Tumor
595	TCGA-C8-A1HL-01	Breast	TCGA	Tumor
596	TCGA-C8-A1HM-01	Breast	TCGA	Tumor
597	TCGA-C8-A1HN-01	Breast	TCGA	Tumor
598	TCGA-C8-A1HO-01	Breast	TCGA	Tumor
599	TCGA-C8-A26V-01	Breast	TCGA	Tumor
600	TCGA-C8-A26W-01	Breast	TCGA	Tumor
601	TCGA-C8-A26X-01	Breast	TCGA	Tumor
602	TCGA-C8-A26Y-01	Breast	TCGA	Tumor
603	TCGA-C8-A26Z-01	Breast	TCGA	Tumor
604	TCGA-C8-A273-01	Breast	TCGA	Tumor
605	TCGA-C8-A274-01	Breast	TCGA	Tumor
606	TCGA-C8-A275-01	Breast	TCGA	Tumor
607	TCGA-C8-A278-01	Breast	TCGA	Tumor
608	TCGA-C8-A27A-01	Breast	TCGA	Tumor
609	TCGA-C8-A27B-01	Breast	TCGA	Tumor
610	TCGA-C8-A3M7-01	Breast	TCGA	Tumor
611	TCGA-C8-A3M8-01	Breast	TCGA	Tumor
612	TCGA-C8-A8HP-01	Breast	TCGA	Tumor
613	TCGA-C8-A8HQ-01	Breast	TCGA	Tumor
614	TCGA-D8-A13Y-01	Breast	TCGA	Tumor
615	TCGA-D8-A13Z-01	Breast	TCGA	Tumor
616	TCGA-D8-A140-01	Breast	TCGA	Tumor
617	TCGA-D8-A141-01	Breast	TCGA	Tumor
618	TCGA-D8-A142-01	Breast	TCGA	Tumor

619	TCGA-D8-A143-01	Breast	TCGA	Tumor
620	TCGA-D8-A145-01	Breast	TCGA	Tumor
621	TCGA-D8-A147-01	Breast	TCGA	Tumor
622	TCGA-D8-A1J8-01	Breast	TCGA	Tumor
623	TCGA-D8-A1J9-01	Breast	TCGA	Tumor
624	TCGA-D8-A1JA-01	Breast	TCGA	Tumor
625	TCGA-D8-A1JB-01	Breast	TCGA	Tumor
626	TCGA-D8-A1JC-01	Breast	TCGA	Tumor
627	TCGA-D8-A1JD-01	Breast	TCGA	Tumor
628	TCGA-D8-A1JE-01	Breast	TCGA	Tumor
629	TCGA-D8-A1JF-01	Breast	TCGA	Tumor
630	TCGA-D8-A1JG-01	Breast	TCGA	Tumor
631	TCGA-D8-A1JH-01	Breast	TCGA	Tumor
632	TCGA-D8-A1JI-01	Breast	TCGA	Tumor
633	TCGA-D8-A1JJ-01	Breast	TCGA	Tumor
634	TCGA-D8-A1JK-01	Breast	TCGA	Tumor
635	TCGA-D8-A1JL-01	Breast	TCGA	Tumor
636	TCGA-D8-A1JM-01	Breast	TCGA	Tumor
637	TCGA-D8-A1JN-01	Breast	TCGA	Tumor
638	TCGA-D8-A1JP-01	Breast	TCGA	Tumor
639	TCGA-D8-A1JS-01	Breast	TCGA	Tumor
640	TCGA-D8-A1JT-01	Breast	TCGA	Tumor
641	TCGA-D8-A1JU-01	Breast	TCGA	Tumor
642	TCGA-D8-A1X5-01	Breast	TCGA	Tumor
643	TCGA-D8-A1X6-01	Breast	TCGA	Tumor
644	TCGA-D8-A1X7-01	Breast	TCGA	Tumor
645	TCGA-D8-A1X8-01	Breast	TCGA	Tumor
646	TCGA-D8-A1X9-01	Breast	TCGA	Tumor
647	TCGA-D8-A1XA-01	Breast	TCGA	Tumor
648	TCGA-D8-A1XB-01	Breast	TCGA	Tumor
649	TCGA-D8-A1XC-01	Breast	TCGA	Tumor
650	TCGA-D8-A1XF-01	Breast	TCGA	Tumor
651	TCGA-D8-A1XG-01	Breast	TCGA	Tumor

652	TCGA-D8-A1XJ-01	Breast	TCGA	Tumor
653	TCGA-D8-A1XK-01	Breast	TCGA	Tumor
654	TCGA-D8-A1XL-01	Breast	TCGA	Tumor
655	TCGA-D8-A1XM-01	Breast	TCGA	Tumor
656	TCGA-D8-A1XO-01	Breast	TCGA	Tumor
657	TCGA-D8-A1XQ-01	Breast	TCGA	Tumor
658	TCGA-D8-A1XR-01	Breast	TCGA	Tumor
659	TCGA-D8-A1XT-01	Breast	TCGA	Tumor
660	TCGA-D8-A1XU-01	Breast	TCGA	Tumor
661	TCGA-D8-A1XV-01	Breast	TCGA	Tumor
662	TCGA-D8-A1XY-01	Breast	TCGA	Tumor
663	TCGA-D8-A1XZ-01	Breast	TCGA	Tumor
664	TCGA-D8-A1Y0-01	Breast	TCGA	Tumor
665	TCGA-D8-A1Y1-01	Breast	TCGA	Tumor
666	TCGA-D8-A1Y2-01	Breast	TCGA	Tumor
667	TCGA-D8-A1Y3-01	Breast	TCGA	Tumor
668	TCGA-D8-A27E-01	Breast	TCGA	Tumor
669	TCGA-D8-A27F-01	Breast	TCGA	Tumor
670	TCGA-D8-A27G-01	Breast	TCGA	Tumor
671	TCGA-D8-A27H-01	Breast	TCGA	Tumor
672	TCGA-D8-A27I-01	Breast	TCGA	Tumor
673	TCGA-D8-A27K-01	Breast	TCGA	Tumor
674	TCGA-D8-A27L-01	Breast	TCGA	Tumor
675	TCGA-D8-A27M-01	Breast	TCGA	Tumor
676	TCGA-D8-A27N-01	Breast	TCGA	Tumor
677	TCGA-D8-A27P-01	Breast	TCGA	Tumor
678	TCGA-D8-A27R-01	Breast	TCGA	Tumor
679	TCGA-D8-A27T-01	Breast	TCGA	Tumor
680	TCGA-D8-A27V-01	Breast	TCGA	Tumor
681	TCGA-D8-A27W-01	Breast	TCGA	Tumor
682	TCGA-D8-A3Z6-01	Breast	TCGA	Tumor
683	TCGA-D8-A4Z1-01	Breast	TCGA	Tumor
684	TCGA-D8-A73U-01	Breast	TCGA	Tumor

685	TCGA-D8-A73W-01	Breast	TCGA	Tumor
686	TCGA-D8-A73X-01	Breast	TCGA	Tumor
687	TCGA-E2-A105-01	Breast	TCGA	Tumor
688	TCGA-E2-A107-01	Breast	TCGA	Tumor
689	TCGA-E2-A109-01	Breast	TCGA	Tumor
690	TCGA-E2-A10A-01	Breast	TCGA	Tumor
691	TCGA-E2-A10B-01	Breast	TCGA	Tumor
692	TCGA-E2-A10C-01	Breast	TCGA	Tumor
693	TCGA-E2-A10F-01	Breast	TCGA	Tumor
694	TCGA-E2-A14N-01	Breast	TCGA	Tumor
695	TCGA-E2-A14O-01	Breast	TCGA	Tumor
696	TCGA-E2-A14P-01	Breast	TCGA	Tumor
697	TCGA-E2-A14Q-01	Breast	TCGA	Tumor
698	TCGA-E2-A14R-01	Breast	TCGA	Tumor
699	TCGA-E2-A14T-01	Breast	TCGA	Tumor
700	TCGA-E2-A14V-01	Breast	TCGA	Tumor
701	TCGA-E2-A14X-01	Breast	TCGA	Tumor
702	TCGA-E2-A14Y-01	Breast	TCGA	Tumor
703	TCGA-E2-A14Z-01	Breast	TCGA	Tumor
704	TCGA-E2-A150-01	Breast	TCGA	Tumor
705	TCGA-E2-A152-01	Breast	TCGA	Tumor
706	TCGA-E2-A153-01	Breast	TCGA	Tumor
707	TCGA-E2-A154-01	Breast	TCGA	Tumor
708	TCGA-E2-A155-01	Breast	TCGA	Tumor
709	TCGA-E2-A156-01	Breast	TCGA	Tumor
710	TCGA-E2-A158-01	Breast	TCGA	Tumor
711	TCGA-E2-A159-01	Breast	TCGA	Tumor
712	TCGA-E2-A15A-01	Breast	TCGA	Tumor
713	TCGA-E2-A15C-01	Breast	TCGA	Tumor
714	TCGA-E2-A15D-01	Breast	TCGA	Tumor
715	TCGA-E2-A15E-01	Breast	TCGA	Tumor
716	TCGA-E2-A15F-01	Breast	TCGA	Tumor
717	TCGA-E2-A15G-01	Breast	TCGA	Tumor

718	TCGA-E2-A15H-01	Breast	TCGA	Tumor
719	TCGA-E2-A15I-01	Breast	TCGA	Tumor
720	TCGA-E2-A15J-01	Breast	TCGA	Tumor
721	TCGA-E2-A15K-01	Breast	TCGA	Tumor
722	TCGA-E2-A15L-01	Breast	TCGA	Tumor
723	TCGA-E2-A15M-01	Breast	TCGA	Tumor
724	TCGA-E2-A15O-01	Breast	TCGA	Tumor
725	TCGA-E2-A15P-01	Breast	TCGA	Tumor
726	TCGA-E2-A15R-01	Breast	TCGA	Tumor
727	TCGA-E2-A15S-01	Breast	TCGA	Tumor
728	TCGA-E2-A15T-01	Breast	TCGA	Tumor
729	TCGA-E2-A1AZ-01	Breast	TCGA	Tumor
730	TCGA-E2-A1B0-01	Breast	TCGA	Tumor
731	TCGA-E2-A1B1-01	Breast	TCGA	Tumor
732	TCGA-E2-A1B4-01	Breast	TCGA	Tumor
733	TCGA-E2-A1B5-01	Breast	TCGA	Tumor
734	TCGA-E2-A1B6-01	Breast	TCGA	Tumor
735	TCGA-E2-A1BC-01	Breast	TCGA	Tumor
736	TCGA-E2-A1BD-01	Breast	TCGA	Tumor
737	TCGA-E2-A1IE-01	Breast	TCGA	Tumor
738	TCGA-E2-A1IF-01	Breast	TCGA	Tumor
739	TCGA-E2-A1IG-01	Breast	TCGA	Tumor
740	TCGA-E2-A1IH-01	Breast	TCGA	Tumor
741	TCGA-E2-A1II-01	Breast	TCGA	Tumor
742	TCGA-E2-A1IJ-01	Breast	TCGA	Tumor
743	TCGA-E2-A1IK-01	Breast	TCGA	Tumor
744	TCGA-E2-A1IL-01	Breast	TCGA	Tumor
745	TCGA-E2-A1IN-01	Breast	TCGA	Tumor
746	TCGA-E2-A1IO-01	Breast	TCGA	Tumor
747	TCGA-E2-A1IU-01	Breast	TCGA	Tumor
748	TCGA-E2-A1L6-01	Breast	TCGA	Tumor
749	TCGA-E2-A1L7-01	Breast	TCGA	Tumor
750	TCGA-E2-A1L8-01	Breast	TCGA	Tumor

751	TCGA-E2-A1L9-01	Breast	TCGA	Tumor
752	TCGA-E2-A1LA-01	Breast	TCGA	Tumor
753	TCGA-E2-A1LB-01	Breast	TCGA	Tumor
754	TCGA-E2-A1LG-01	Breast	TCGA	Tumor
755	TCGA-E2-A1LH-01	Breast	TCGA	Tumor
756	TCGA-E2-A1LI-01	Breast	TCGA	Tumor
757	TCGA-E2-A1LK-01	Breast	TCGA	Tumor
758	TCGA-E2-A1LL-01	Breast	TCGA	Tumor
759	TCGA-E2-A2P6-01	Breast	TCGA	Tumor
760	TCGA-E2-A56Z-01	Breast	TCGA	Tumor
761	TCGA-E2-A570-01	Breast	TCGA	Tumor
762	TCGA-E2-A573-01	Breast	TCGA	Tumor
763	TCGA-E2-A574-01	Breast	TCGA	Tumor
764	TCGA-E2-A576-01	Breast	TCGA	Tumor
765	TCGA-E2-A9RU-01	Breast	TCGA	Tumor
766	TCGA-E9-A1N3-01	Breast	TCGA	Tumor
767	TCGA-E9-A1N4-01	Breast	TCGA	Tumor
768	TCGA-E9-A1N5-01	Breast	TCGA	Tumor
769	TCGA-E9-A1N8-01	Breast	TCGA	Tumor
770	TCGA-E9-A1N9-01	Breast	TCGA	Tumor
771	TCGA-E9-A1NA-01	Breast	TCGA	Tumor
772	TCGA-E9-A1NC-01	Breast	TCGA	Tumor
773	TCGA-E9-A1ND-01	Breast	TCGA	Tumor
774	TCGA-E9-A1NE-01	Breast	TCGA	Tumor
775	TCGA-E9-A1NF-01	Breast	TCGA	Tumor
776	TCGA-E9-A1NG-01	Breast	TCGA	Tumor
777	TCGA-E9-A1NH-01	Breast	TCGA	Tumor
778	TCGA-E9-A1NI-01	Breast	TCGA	Tumor
779	TCGA-E9-A1QZ-01	Breast	TCGA	Tumor
780	TCGA-E9-A1R0-01	Breast	TCGA	Tumor
781	TCGA-E9-A1R2-01	Breast	TCGA	Tumor
782	TCGA-E9-A1R3-01	Breast	TCGA	Tumor
783	TCGA-E9-A1R4-01	Breast	TCGA	Tumor

784	TCGA-E9-A1R5-01	Breast	TCGA	Tumor
785	TCGA-E9-A1R6-01	Breast	TCGA	Tumor
786	TCGA-E9-A1R7-01	Breast	TCGA	Tumor
787	TCGA-E9-A1RA-01	Breast	TCGA	Tumor
788	TCGA-E9-A1RB-01	Breast	TCGA	Tumor
789	TCGA-E9-A1RC-01	Breast	TCGA	Tumor
790	TCGA-E9-A1RD-01	Breast	TCGA	Tumor
791	TCGA-E9-A1RE-01	Breast	TCGA	Tumor
792	TCGA-E9-A1RF-01	Breast	TCGA	Tumor
793	TCGA-E9-A1RG-01	Breast	TCGA	Tumor
794	TCGA-E9-A1RH-01	Breast	TCGA	Tumor
795	TCGA-E9-A1RI-01	Breast	TCGA	Tumor
796	TCGA-E9-A226-01	Breast	TCGA	Tumor
797	TCGA-E9-A227-01	Breast	TCGA	Tumor
798	TCGA-E9-A228-01	Breast	TCGA	Tumor
799	TCGA-E9-A229-01	Breast	TCGA	Tumor
800	TCGA-E9-A22A-01	Breast	TCGA	Tumor
801	TCGA-E9-A22B-01	Breast	TCGA	Tumor
802	TCGA-E9-A22D-01	Breast	TCGA	Tumor
803	TCGA-E9-A22E-01	Breast	TCGA	Tumor
804	TCGA-E9-A22G-01	Breast	TCGA	Tumor
805	TCGA-E9-A22H-01	Breast	TCGA	Tumor
806	TCGA-E9-A243-01	Breast	TCGA	Tumor
807	TCGA-E9-A244-01	Breast	TCGA	Tumor
808	TCGA-E9-A245-01	Breast	TCGA	Tumor
809	TCGA-E9-A247-01	Breast	TCGA	Tumor
810	TCGA-E9-A248-01	Breast	TCGA	Tumor
811	TCGA-E9-A249-01	Breast	TCGA	Tumor
812	TCGA-E9-A24A-01	Breast	TCGA	Tumor
813	TCGA-E9-A295-01	Breast	TCGA	Tumor
814	TCGA-E9-A2JS-01	Breast	TCGA	Tumor
815	TCGA-E9-A2JT-01	Breast	TCGA	Tumor
816	TCGA-E9-A3HO-01	Breast	TCGA	Tumor

817	TCGA-E9-A3QA-01	Breast	TCGA	Tumor
818	TCGA-E9-A3X8-01	Breast	TCGA	Tumor
819	TCGA-E9-A54Y-01	Breast	TCGA	Tumor
820	TCGA-E9-A5FK-01	Breast	TCGA	Tumor
821	TCGA-E9-A5FL-01	Breast	TCGA	Tumor
822	TCGA-E9-A5UO-01	Breast	TCGA	Tumor
823	TCGA-E9-A6HE-01	Breast	TCGA	Tumor
824	TCGA-EW-A1IW-01	Breast	TCGA	Tumor
825	TCGA-EW-A1IX-01	Breast	TCGA	Tumor
826	TCGA-EW-A1IY-01	Breast	TCGA	Tumor
827	TCGA-EW-A1IZ-01	Breast	TCGA	Tumor
828	TCGA-EW-A1J1-01	Breast	TCGA	Tumor
829	TCGA-EW-A1J2-01	Breast	TCGA	Tumor
830	TCGA-EW-A1J3-01	Breast	TCGA	Tumor
831	TCGA-EW-A1J5-01	Breast	TCGA	Tumor
832	TCGA-EW-A1J6-01	Breast	TCGA	Tumor
833	TCGA-EW-A1OV-01	Breast	TCGA	Tumor
834	TCGA-EW-A1OX-01	Breast	TCGA	Tumor
835	TCGA-EW-A1OY-01	Breast	TCGA	Tumor
836	TCGA-EW-A1OZ-01	Breast	TCGA	Tumor
837	TCGA-EW-A1P0-01	Breast	TCGA	Tumor
838	TCGA-EW-A1P3-01	Breast	TCGA	Tumor
839	TCGA-EW-A1P4-01	Breast	TCGA	Tumor
840	TCGA-EW-A1P5-01	Breast	TCGA	Tumor
841	TCGA-EW-A1P6-01	Breast	TCGA	Tumor
842	TCGA-EW-A1P8-01	Breast	TCGA	Tumor
843	TCGA-EW-A1PA-01	Breast	TCGA	Tumor
844	TCGA-EW-A1PB-01	Breast	TCGA	Tumor
845	TCGA-EW-A1PE-01	Breast	TCGA	Tumor
846	TCGA-EW-A1PH-01	Breast	TCGA	Tumor
847	TCGA-EW-A2FR-01	Breast	TCGA	Tumor
848	TCGA-EW-A2FS-01	Breast	TCGA	Tumor
849	TCGA-EW-A2FV-01	Breast	TCGA	Tumor

850	TCGA-EW-A2FW-01	Breast	TCGA	Tumor
851	TCGA-EW-A423-01	Breast	TCGA	Tumor
852	TCGA-EW-A6S9-01	Breast	TCGA	Tumor
853	TCGA-EW-A6SB-01	Breast	TCGA	Tumor
854	TCGA-EW-A6SC-01	Breast	TCGA	Tumor
855	TCGA-EW-A6SD-01	Breast	TCGA	Tumor
856	TCGA-GI-A2C8-01	Breast	TCGA	Tumor
857	TCGA-GM-A2D9-01	Breast	TCGA	Tumor
858	TCGA-GM-A2DA-01	Breast	TCGA	Tumor
859	TCGA-GM-A2DB-01	Breast	TCGA	Tumor
860	TCGA-GM-A2DC-01	Breast	TCGA	Tumor
861	TCGA-GM-A2DF-01	Breast	TCGA	Tumor
862	TCGA-GM-A2DH-01	Breast	TCGA	Tumor
863	TCGA-GM-A2DI-01	Breast	TCGA	Tumor
864	TCGA-GM-A2DK-01	Breast	TCGA	Tumor
865	TCGA-GM-A2DL-01	Breast	TCGA	Tumor
866	TCGA-GM-A2DM-01	Breast	TCGA	Tumor
867	TCGA-GM-A2DN-01	Breast	TCGA	Tumor
868	TCGA-GM-A2DO-01	Breast	TCGA	Tumor
869	TCGA-GM-A3NW-01	Breast	TCGA	Tumor
870	TCGA-GM-A3XL-01	Breast	TCGA	Tumor
871	TCGA-GM-A4E0-01	Breast	TCGA	Tumor
872	TCGA-GM-A5PV-01	Breast	TCGA	Tumor
873	TCGA-GM-A5PX-01	Breast	TCGA	Tumor
874	TCGA-HN-A2NL-01	Breast	TCGA	Tumor
875	TCGA-HN-A2OB-01	Breast	TCGA	Tumor
876	TCGA-JL-A3YX-01	Breast	TCGA	Tumor
877	TCGA-LD-A66U-01	Breast	TCGA	Tumor
878	TCGA-LD-A74U-01	Breast	TCGA	Tumor
879	TCGA-LD-A7W5-01	Breast	TCGA	Tumor
880	TCGA-LD-A7W6-01	Breast	TCGA	Tumor
881	TCGA-LL-A440-01	Breast	TCGA	Tumor
882	TCGA-LL-A50Y-01	Breast	TCGA	Tumor

883	TCGA-LL-A5YL-01	Breast	TCGA	Tumor
884	TCGA-LL-A5YM-01	Breast	TCGA	Tumor
885	TCGA-LL-A5YN-01	Breast	TCGA	Tumor
886	TCGA-LL-A5YO-01	Breast	TCGA	Tumor
887	TCGA-LL-A5YP-01	Breast	TCGA	Tumor
888	TCGA-LL-A6FP-01	Breast	TCGA	Tumor
889	TCGA-LL-A6FQ-01	Breast	TCGA	Tumor
890	TCGA-LL-A6FR-01	Breast	TCGA	Tumor
891	TCGA-LL-A73Y-01	Breast	TCGA	Tumor
892	TCGA-LL-A740-01	Breast	TCGA	Tumor
893	TCGA-LL-A7SZ-01	Breast	TCGA	Tumor
894	TCGA-LL-A7T0-01	Breast	TCGA	Tumor
895	TCGA-LL-A8F5-01	Breast	TCGA	Tumor
896	TCGA-LL-A9Q3-01	Breast	TCGA	Tumor
897	TCGA-OK-A5Q2-01	Breast	TCGA	Tumor
898	TCGA-OL-A5D7-01	Breast	TCGA	Tumor
899	TCGA-OL-A5D8-01	Breast	TCGA	Tumor
900	TCGA-OL-A5DA-01	Breast	TCGA	Tumor
901	TCGA-OL-A5RU-01	Breast	TCGA	Tumor
902	TCGA-OL-A5RV-01	Breast	TCGA	Tumor
903	TCGA-OL-A5RW-01	Breast	TCGA	Tumor
904	TCGA-OL-A5RX-01	Breast	TCGA	Tumor
905	TCGA-OL-A5RZ-01	Breast	TCGA	Tumor
906	TCGA-OL-A5S0-01	Breast	TCGA	Tumor
907	TCGA-OL-A66H-01	Breast	TCGA	Tumor
908	TCGA-OL-A66I-01	Breast	TCGA	Tumor
909	TCGA-OL-A66J-01	Breast	TCGA	Tumor
910	TCGA-OL-A66K-01	Breast	TCGA	Tumor
911	TCGA-OL-A66L-01	Breast	TCGA	Tumor
912	TCGA-OL-A66N-01	Breast	TCGA	Tumor
913	TCGA-OL-A66O-01	Breast	TCGA	Tumor
914	TCGA-OL-A66P-01	Breast	TCGA	Tumor
915	TCGA-OL-A6VO-01	Breast	TCGA	Tumor

916	TCGA-OL-A6VQ-01	Breast	TCGA	Tumor
917	TCGA-OL-A6VR-01	Breast	TCGA	Tumor
918	TCGA-PE-A5DC-01	Breast	TCGA	Tumor
919	TCGA-PE-A5DD-01	Breast	TCGA	Tumor
920	TCGA-PE-A5DE-01	Breast	TCGA	Tumor
921	TCGA-PL-A8LV-01	Breast	TCGA	Tumor
922	TCGA-PL-A8LX-01	Breast	TCGA	Tumor
923	TCGA-PL-A8LZ-01	Breast	TCGA	Tumor
924	TCGA-S3-A6ZF-01	Breast	TCGA	Tumor
925	TCGA-S3-A6ZG-01	Breast	TCGA	Tumor
926	TCGA-S3-A6ZH-01	Breast	TCGA	Tumor
927	TCGA-S3-AA0Z-01	Breast	TCGA	Tumor
928	TCGA-S3-AA10-01	Breast	TCGA	Tumor
929	TCGA-S3-AA11-01	Breast	TCGA	Tumor
930	TCGA-S3-AA12-01	Breast	TCGA	Tumor
931	TCGA-S3-AA14-01	Breast	TCGA	Tumor
932	TCGA-S3-AA15-01	Breast	TCGA	Tumor
933	TCGA-S3-AA17-01	Breast	TCGA	Tumor
934	TCGA-UL-AAZ6-01	Breast	TCGA	Tumor
935	TCGA-UU-A93S-01	Breast	TCGA	Tumor
936	TCGA-V7-A7HQ-01	Breast	TCGA	Tumor
937	TCGA-W8-A86G-01	Breast	TCGA	Tumor
938	TCGA-WT-AB41-01	Breast	TCGA	Tumor
939	TCGA-WT-AB44-01	Breast	TCGA	Tumor
940	TCGA-XX-A899-01	Breast	TCGA	Tumor
941	TCGA-XX-A89A-01	Breast	TCGA	Tumor
942	TCGA-Z7-A8R5-01	Breast	TCGA	Tumor
943	TCGA-Z7-A8R6-01	Breast	TCGA	Tumor
944	TCGA-5L-AAT1-01	Breast	TCGA	Tumor
945	TCGA-A1-A0SB-01	Breast	TCGA	Tumor
946	TCGA-A1-A0SM-01	Breast	TCGA	Tumor
947	TCGA-A2-A0CL-01	Breast	TCGA	Tumor
948	TCGA-A2-A0CO-01	Breast	TCGA	Tumor

949	TCGA-A2-A0CY-01	Breast	TCGA	Tumor
950	TCGA-A2-A0CZ-01	Breast	TCGA	Tumor
951	TCGA-A2-A0YK-01	Breast	TCGA	Tumor
952	TCGA-A2-A1G6-01	Breast	TCGA	Tumor
953	TCGA-A2-A25A-01	Breast	TCGA	Tumor
954	TCGA-A2-A3KC-01	Breast	TCGA	Tumor
955	TCGA-A2-A3XS-01	Breast	TCGA	Tumor
956	TCGA-A2-A3XW-01	Breast	TCGA	Tumor
957	TCGA-A2-A3XY-01	Breast	TCGA	Tumor
958	TCGA-A2-A4RW-01	Breast	TCGA	Tumor
959	TCGA-A2-A4RX-01	Breast	TCGA	Tumor
960	TCGA-A2-A4RY-01	Breast	TCGA	Tumor
961	TCGA-A2-A4S0-01	Breast	TCGA	Tumor
962	TCGA-A7-A0DC-01	Breast	TCGA	Tumor
963	TCGA-A7-A13H-01	Breast	TCGA	Tumor
964	TCGA-A7-A3IY-01	Breast	TCGA	Tumor
965	TCGA-A7-A3IZ-01	Breast	TCGA	Tumor
966	TCGA-A7-A3J0-01	Breast	TCGA	Tumor
967	TCGA-A7-A3J1-01	Breast	TCGA	Tumor
968	TCGA-A7-A426-01	Breast	TCGA	Tumor
969	TCGA-A7-A4SA-01	Breast	TCGA	Tumor
970	TCGA-A7-A4SB-01	Breast	TCGA	Tumor
971	TCGA-A7-A4SC-01	Breast	TCGA	Tumor
972	TCGA-A7-A4SF-01	Breast	TCGA	Tumor
973	TCGA-A8-A07C-01	Breast	TCGA	Tumor
974	TCGA-A8-A07R-01	Breast	TCGA	Tumor
975	TCGA-A8-A07S-01	Breast	TCGA	Tumor
976	TCGA-A8-A084-01	Breast	TCGA	Tumor
977	TCGA-A8-A085-01	Breast	TCGA	Tumor
978	TCGA-A8-A08C-01	Breast	TCGA	Tumor
979	TCGA-A8-A08F-01	Breast	TCGA	Tumor
980	TCGA-A8-A08H-01	Breast	TCGA	Tumor
981	TCGA-A8-A08S-01	Breast	TCGA	Tumor

982	TCGA-A8-A09E-01	Breast	TCGA	Tumor
983	TCGA-A8-A09K-01	Breast	TCGA	Tumor
984	TCGA-AC-A23G-01	Breast	TCGA	Tumor
985	TCGA-AC-A2FE-01	Breast	TCGA	Tumor
986	TCGA-AC-A2FK-01	Breast	TCGA	Tumor
987	TCGA-AC-A2FM-01	Breast	TCGA	Tumor
988	TCGA-AC-A2QI-01	Breast	TCGA	Tumor
989	TCGA-AC-A2QJ-01	Breast	TCGA	Tumor
990	TCGA-AC-A3BB-01	Breast	TCGA	Tumor
991	TCGA-AC-A3EH-01	Breast	TCGA	Tumor
992	TCGA-AC-A3TM-01	Breast	TCGA	Tumor
993	TCGA-AC-A3TN-01	Breast	TCGA	Tumor
994	TCGA-AC-A3W6-01	Breast	TCGA	Tumor
995	TCGA-AC-A3W7-01	Breast	TCGA	Tumor
996	TCGA-AC-A3YI-01	Breast	TCGA	Tumor
997	TCGA-AC-A62V-01	Breast	TCGA	Tumor
998	TCGA-AN-A0G0-01	Breast	TCGA	Tumor
999	TCGA-AO-A03R-01	Breast	TCGA	Tumor
1000	TCGA-AO-A03T-01	Breast	TCGA	Tumor
1001	TCGA-AO-A03U-01	Breast	TCGA	Tumor
1002	TCGA-AO-A0JB-01	Breast	TCGA	Tumor
1003	TCGA-AO-A0JL-01	Breast	TCGA	Tumor
1004	TCGA-AO-A12C-01	Breast	TCGA	Tumor
1005	TCGA-AO-A1KO-01	Breast	TCGA	Tumor
1006	TCGA-AO-A1KQ-01	Breast	TCGA	Tumor
1007	TCGA-AQ-A04L-01	Breast	TCGA	Tumor
1008	TCGA-AQ-A54N-01	Breast	TCGA	Tumor
1009	TCGA-AQ-A54O-01	Breast	TCGA	Tumor
1010	TCGA-AR-A0TU-01	Breast	TCGA	Tumor
1011	TCGA-AR-A1AM-01	Breast	TCGA	Tumor
1012	TCGA-AR-A1AO-01	Breast	TCGA	Tumor
1013	TCGA-AR-A1AT-01	Breast	TCGA	Tumor
1014	TCGA-AR-A1AV-01	Breast	TCGA	Tumor

1015	TCGA-AR-A2LH-01	Breast	TCGA	Tumor
1016	TCGA-AR-A2LJ-01	Breast	TCGA	Tumor
1017	TCGA-AR-A2LL-01	Breast	TCGA	Tumor
1018	TCGA-AR-A2LQ-01	Breast	TCGA	Tumor
1019	TCGA-AR-A2LR-01	Breast	TCGA	Tumor
1020	TCGA-B6-A0I6-01	Breast	TCGA	Tumor
1021	TCGA-B6-A0I8-01	Breast	TCGA	Tumor
1022	TCGA-B6-A0RQ-01	Breast	TCGA	Tumor
1023	TCGA-B6-A3ZX-01	Breast	TCGA	Tumor
1024	TCGA-B6-A400-01	Breast	TCGA	Tumor
1025	TCGA-B6-A402-01	Breast	TCGA	Tumor
1026	TCGA-B6-A408-01	Breast	TCGA	Tumor
1027	TCGA-BH-A0B1-01	Breast	TCGA	Tumor
1028	TCGA-BH-A0B2-01	Breast	TCGA	Tumor
1029	TCGA-BH-A0B4-01	Breast	TCGA	Tumor
1030	TCGA-BH-A0B6-01	Breast	TCGA	Tumor
1031	TCGA-BH-A0B8-01	Breast	TCGA	Tumor
1032	TCGA-BH-A0DD-01	Breast	TCGA	Tumor
1033	TCGA-BH-A0HF-01	Breast	TCGA	Tumor
1034	TCGA-BH-A0HL-01	Breast	TCGA	Tumor
1035	TCGA-BH-A0HN-01	Breast	TCGA	Tumor
1036	TCGA-BH-A1E5-01	Breast	TCGA	Tumor
1037	TCGA-BH-A1F5-01	Breast	TCGA	Tumor
1038	TCGA-BH-A1FB-01	Breast	TCGA	Tumor
1039	TCGA-BH-A1FU-01	Breast	TCGA	Tumor
1040	TCGA-BH-A208-01	Breast	TCGA	Tumor
1041	TCGA-BH-A280-01	Breast	TCGA	Tumor
1042	TCGA-BH-A42T-01	Breast	TCGA	Tumor
1043	TCGA-BH-A42U-01	Breast	TCGA	Tumor
1044	TCGA-BH-A6R9-01	Breast	TCGA	Tumor
1045	TCGA-BH-A8FZ-01	Breast	TCGA	Tumor
1046	TCGA-C8-A8HR-01	Breast	TCGA	Tumor
1047	TCGA-D8-A146-01	Breast	TCGA	Tumor

1048	TCGA-D8-A1XD-01	Breast	TCGA	Tumor
1049	TCGA-D8-A1XS-01	Breast	TCGA	Tumor
1050	TCGA-D8-A1XW-01	Breast	TCGA	Tumor
1051	TCGA-D8-A3Z5-01	Breast	TCGA	Tumor
1052	TCGA-E2-A106-01	Breast	TCGA	Tumor
1053	TCGA-E2-A10E-01	Breast	TCGA	Tumor
1054	TCGA-E2-A14S-01	Breast	TCGA	Tumor
1055	TCGA-E2-A14U-01	Breast	TCGA	Tumor
1056	TCGA-E2-A14W-01	Breast	TCGA	Tumor
1057	TCGA-E2-A1LE-01	Breast	TCGA	Tumor
1058	TCGA-E2-A1LS-01	Breast	TCGA	Tumor
1059	TCGA-E2-A2P5-01	Breast	TCGA	Tumor
1060	TCGA-E2-A3DX-01	Breast	TCGA	Tumor
1061	TCGA-E2-A572-01	Breast	TCGA	Tumor
1062	TCGA-E9-A1N6-01	Breast	TCGA	Tumor
1063	TCGA-E9-A3Q9-01	Breast	TCGA	Tumor
1064	TCGA-E9-A54X-01	Breast	TCGA	Tumor
1065	TCGA-E9-A5UP-01	Breast	TCGA	Tumor
1066	TCGA-EW-A1OW-01	Breast	TCGA	Tumor
1067	TCGA-EW-A1P1-01	Breast	TCGA	Tumor
1068	TCGA-EW-A1P7-01	Breast	TCGA	Tumor
1069	TCGA-EW-A1PC-01	Breast	TCGA	Tumor
1070	TCGA-EW-A1PD-01	Breast	TCGA	Tumor
1071	TCGA-EW-A1PF-01	Breast	TCGA	Tumor
1072	TCGA-EW-A1PG-01	Breast	TCGA	Tumor
1073	TCGA-EW-A3E8-01	Breast	TCGA	Tumor
1074	TCGA-EW-A3U0-01	Breast	TCGA	Tumor
1075	TCGA-EW-A424-01	Breast	TCGA	Tumor
1076	TCGA-EW-A6SA-01	Breast	TCGA	Tumor
1077	TCGA-GI-A2C9-01	Breast	TCGA	Tumor
1078	TCGA-GM-A2DD-01	Breast	TCGA	Tumor
1079	TCGA-GM-A3NY-01	Breast	TCGA	Tumor
1080	TCGA-GM-A3XG-01	Breast	TCGA	Tumor

1081	TCGA-GM-A3XN-01	Breast	TCGA	Tumor
1082	TCGA-JL-A3YW-01	Breast	TCGA	Tumor
1083	TCGA-LD-A9QF-01	Breast	TCGA	Tumor
1084	TCGA-LL-A441-01	Breast	TCGA	Tumor
1085	TCGA-LL-A442-01	Breast	TCGA	Tumor
1086	TCGA-LL-A73Z-01	Breast	TCGA	Tumor
1087	TCGA-LQ-A4E4-01	Breast	TCGA	Tumor
1088	TCGA-MS-A51U-01	Breast	TCGA	Tumor
1089	TCGA-OL-A5D6-01	Breast	TCGA	Tumor
1090	TCGA-OL-A5RY-01	Breast	TCGA	Tumor
1091	TCGA-OL-A97C-01	Breast	TCGA	Tumor
1092	TCGA-PL-A8LY-01	Breast	TCGA	Tumor

Anexo 2: Extracción de RNA total a partir de líneas celulares

1. Se añadió 1 mL de Trizol a cada muestra por cada $5 - 10 \times 10^6$ células. La muestra se homogeneizó de forma mecánica mediante pipeteo.
2. Las muestras se incubaron por 5 minutos en hielo.
3. A cada muestra se añadió 0.2 mL de cloroformo por cada 1 mL de TRIZOL y se agitaron manualmente.
4. Se incubó por 3 minutos en hielo.
5. Las muestras se centrifugaron por 15 minutos a 12,000 rpm a una temperatura de 4 °C.

Tras llevar a cabo este paso, se dio la separación de tres fases: la fase orgánica en el fondo del tubo (color rojo), la interfase (color blanco) y la fase acuosa que contenía el RNA (transparente).

6. Se transfirió la fase acuosa a un nuevo microtubo, desechando el resto de las fases.
7. Se añadieron 0.5 mL de isopropanol a la fase acuosa por cada 1 mL de TRIZOL empleado para llevar a cabo la lisis celular.
8. Las muestras se incubaron por 10 minutos en hielo.
9. Se procedió a centrifugar las muestras por 10 minutos a 12,000 rpm a una temperatura de 4 °C.

Como resultado de este paso se dio la formación de un pellet en el fondo del tubo.

10. Se descartó el sobrenadante con ayuda de la micropipeta.
11. Se resuspendió el *pellet* añadiendo 1 mL de etanol al 75% por cada 1 mL de TRIZOL utilizado para la lisis.
12. Las muestras se agitaron por pipeteo hasta desintegrar el *pellet*.
13. Se centrifugó a 7,500 rpm a una temperatura de 4 °C.
14. El sobrenadante se descartó por pipeteo.
15. Se repitieron tres veces más los pasos 11, 12, 13 y 14.
16. El *pellet* se dejó secar por 15 minutos manteniendo el microtubo abierto ventilándose.
17. Se agregaron 50 µL de agua libre de RNAsas grado biología molecular para resuspender el *pellet*.
18. Las muestras se conservaron a -80 °C hasta su posterior procesamiento.

Anexo 3: Extracción de RNA total a partir de muestras de tejido tumoral fresco

Previamente a comenzar la extracción, se preparó el volumen necesario de *buffer* RLT adicionando 10 µL de β-mercaptoetanol por cada 1 mL de *buffer* a emplear. También se preparó el volumen necesario de etanol al 70% y se verificó que los *buffers* RPE, AW1 y AW2 hubieran sido adicionados con 44, 25 y 30 mL de etanol al 100%, respectivamente.

1. Las muestras tumorales se pesaron en la balanza analítica AB204-S (METTLER TOLEDO), tratando, preferentemente, de pesar 30 mg de tejido.
2. Se adicionó *buffer* RLT a las muestras y se homogeneizaron con ayuda del homogenizador de tejidos *Tissue Ruptor* (QIAGEN). El volumen de *buffer* añadido a cada una dependía del peso de la misma:

- Entre 20 - 30 mg de tejido se homogeneizaron en 600 µL de *buffer*
- Menos de 20 mg de tejido se homogeneizaron en 350 µL de *buffer*

3. El lisado se centrifugó por 3 min a 12,500 revoluciones por minuto (rpm) a una temperatura de 22 °C.
4. Se recuperó el sobrenadante, sin llevarse la parte superficial y lo ubicado en el fondo del microtubo, y se transfirió a un microtubo nuevo.
5. Las muestras se centrifugaron por 2 min a 12,500 rpm a una temperatura de 22 °C.
6. Se recuperó el sobrenadante, sin llevarse la parte superficial ni lo contenido en el fondo del microtubo, y se transfirió por pipeteo a la columna *AllPrep DNA spin* que estaba acompañada de su tubo de colección de 2 mL. Las muestras se incubaron por 3 min a temperatura ambiente.
7. Se centrifugó la columna *AllPrep DNA spin* por 2 min a 12,500 rpm a una temperatura de 22 °C.
8. Se recuperó el sobrenadante, evitando llevarse la parte superficial y lo contenido en el fondo del microtubo, y se transfirió a un microtubo nuevo.

Debido a que se perdió parte del volumen inicial de reactivo, a partir de este paso en adelante se ajustaron los volúmenes con los que se trabajó según, se indica a continuación:

9. Se adicionó al filtrado del paso anterior un volumen de 300 µL de etanol al 70% y se mezcló mediante pipeteo.

10. Se transfirieron 350 μ L de la mezcla anterior (incluyendo cualquier precipitado) a la columna *RNeasy spin* que estaba acompañada de su tubo de recolección de 2 mL. Las muestras se incubaron por 3 min a temperatura ambiente.
11. Las muestras se centrifugaron por 2 min a 12,500 rpm a una temperatura de 22 °C y posteriormente, se descartó el filtrado mediante pipeteo.
12. Se adicionaron 350 μ L de *buffer* RW1 a la columna y se dejó incubar por 3 min a temperatura ambiente.
13. Las muestras se centrifugaron por 2 min a 12,500 rpm a una temperatura de 22 °C, descartando el filtrado.
14. Se agregaron 250 μ L de *buffer* RPE a la columna y se dejó incubar por 3 min a temperatura ambiente.
15. Se centrifugó por 2 min a 12,500 rpm a una temperatura de 22 °C y se descartó el filtrado.
16. Se adicionaron 250 μ L de *buffer* RPE a la columna y se dejó incubar por 3 min a una temperatura de 22 °C.
17. Las muestras se centrifugaron por 2 min a 12,500 rpm a una temperatura de 22 °C y se descartó el filtrado.
18. Las columnas fueron colocadas en nuevos microtubos de 1.5 mL, adicionando 40 μ L de agua libre de RNasas directamente en la membrana. Se dejó incubar por 5 minutos a temperatura ambiente.
19. Las muestras se centrifugaron por 2 min a 12,500 rpm a una temperatura de 22 °C y se utilizó el filtrado para repetir este paso una vez más.
20. Las muestras se conservaron a -80 °C hasta su posterior procesamiento.