

## Aptameroak mieloma anizkoitzaren aurkako RNAn oinarritutako terapien garapenerako

### *Aptamers for the development of RNA-based therapies against Multiple Myeloma*

Ane Amundarain<sup>1,3,\*</sup>, Fernando Cartón-García<sup>2</sup>, Arantxa Carrasco-León<sup>1,3</sup>, Leire Garate<sup>1,3,4</sup>, Estibaliz Miranda<sup>1,3</sup>, Edurne San José-Nériz<sup>1,3</sup>, Helena Villanueva<sup>2</sup>, Fernando Pastor<sup>2</sup>, Felipe Prósper<sup>1,3,4</sup>, Xabier Agirre<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Hemato-Onkologia Programa, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), IDISNA, Nafarroako Unibertsitatea.

<sup>2</sup> Aptamero Unitatea, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), IDISNA, Nafarroako Unibertsitatea.

<sup>3</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC).

<sup>4</sup> Hematologia Departamentua, Nafarroako Unibertsitate Klinika.

\* Oraingo helbidea: RNA biologi og innovation, Molekular Biologi og Genetik Department, Aarhus Universitet, Aarhus, Danimarka.

*aneamun@mbg.au.dk*

### Laburpena

Mieloma anizkoitza hezur-muineko zelula plasmaticoen minbizia da, hein handi batean oraindik sendagaitz dirauena. Berriki, RNA ez-kodetzaileak (lncRNA) gaixotasun horren tratamendurako itxaropitako bezala proposatu dira. Hala ere, molekula hauek isilarazteko proteinen aurka erabilitako molekula txiki edo antigorputzak erabilgarriak ez direnez, proiektu honetan RNAn oinarritutako terapia berrien garapena proposatzen dugu. Horretarako, minbizi-zeluletan espezifiki barneratzeko gai diren RNA aptameroak identifikatu eta mielomaren garapenean eragina duten RNak isilaraz ditzaketen oligonukleotido terapeutikoekin elkartuko ditugu. Tratamenduak mieloma-zelulei bakarrik eragingo dienez, espezifiktasuna handitu eta albo-kalteak murriztea espero dugu.

Gako-hitzak: mieloma anizkoitza, RNA, aptameroak, RNA ez-kodetzaileak, terapia zuzenduak.

### Abstract

*Multiple Myeloma (MM), the cancer affecting bone-marrow plasma cells, remains largely incurable. Recently, long non-coding RNAs (lncRNAs) have been proposed as therapeutic targets for MM treatment. However, classical protein targeted therapeutic approaches such as small molecules or antibodies are not useful for their modulation, therefore, this project proposes the development of RNA-based therapies for their targeting. With that aim, we have identified RNA aptamers able to recognize and internalize specifically into MM cells, and we will conjugate them to therapeutic oligonucleotides able*

Ane Amundarain, Fernando Cartón-García, Arantxa Carrasco-León, Leire Garate, Estibaliz Miranda, Eurne San José-Nériz, Helena Villanueva, Fernando Pastor, Felipe Prósper, Xabier Agirre

*to silence RNA molecules involved in MM development. As the treatment will only affect MM cells, we expect to increase specificity while reducing off-target effects.*

*Keywords: multiple Myeloma, RNA, aptamers, lncRNAs, targeted therapies.*

<http://doi.org/10.26876/Osagaiz.2.2025.6042>

## 1. Sarrera eta helburuak

Hezur-muineko zelula plasmaticoak giza immunitatearen ezinbesteko osagaia dira, patogeno espezifikoetatik babesteko antigorputzak ekoizten dituzten B linfzito helduak baitira. Zelula plasmaticoak B linfzitoen desberdintzapeneko azken etapa dira, eta mieloma anizkoitza zelula plasmatico horien minbizia da. Minbizi hematologikoen % 10 inguru osatzen du, eta sintoma nagusiak hauek dira: hezurretako lesio litikoak, anemia, hiperkaltzemia eta giltzurrun-gutxiegitasuna. Azken ikerketek mieloma gaixotasun konplexu eta heterogeneo modura deskribatu dute, gaixoen lesio genetikoetan, adierazpen klinikoetan eta tratamenduari emandako erantzunean aldakortasun handia dagoelarik (1,2). Era berean, azken urteetan mielomaren tratamenduan aurrerapen nabarmenak egin badira ere, oraindik sendaezin dirau neurri handi batean berrerortze-tasa altuei eta sendagaiei garatutako erresistentzien ondorioz. Hori dela eta, ezinbestekoa da itu terapeutiko berrien bilaketan jarraitzea.

Terapia zuzenduen helburua zera da, minbizi-zelulen biziraupenerako beharrezkoak diren molekula espezifikoaren gain eraginez zelula horien heriotza eragitea. Orokorrean, edozein minbiziren (eta mielomaren) aurkako tratamendu zuzendu gehienak gaixotasunaren garapenean inplikaturako proteinen aurkako molekulak dira (molekula kimiko txikiak, antigorputzak,...). Hala ere, estrategia horiekin oraindik mielomaren garapenean inplikaturako proteina oso gutxirengan eragin daitekeenez, azken urteetan RNA molekulak itu terapeutiko modura erabiltzeko aukerak interesa piztu du. Tradizionalki, RNA molekulak DNAko informazio genetikoaren eta proteinen arteko mezulari hutsal modura ikusi dira. Hala ere, azken hamarkadetakoa ikerketek biologia molekularren dogma hau irauli dute, proteinak kodetzen dituzten RNA mezulariak (mRNA) zelulako RNA osoaren zati oso txiki bat besterik ez direla erakutsiz. Izan ere, gaur egun jakina da giza genomaren ~% 70 RNArak transkribatzen bada ere, ~% 1,5ek bakarrik kodetzen dituela proteinak, gainerakoak RNA ez-kodetzaileak izanik (3). Horien artean, RNA ez-kodetzaile luzeak (long non-coding RNA, lncRNA) 200 nukleotidotik gorako RNA molekulak dira, beraien funtzioak RNA modura betetzen dituztenak eta zelulako prozesu biologiko gehienetan ezinbestekoak direnak (4). Mielomari dagokionez, azken urteetan gaixotasunaren garapenean zuzenki inplikaturako lncRNA ugari identifikatu dira, horien modulazio terapeutikoa gaixoentzat onuragarria izan daitekeela adieraziz. Hala ere, aurrez aipaturako terapiak (molekula txikiak edo antigorputzak) ez dira gai RNA molekulak blokeatzeko. Beraz, RNA molekuletan eragitea ahalbidetzen duten estrategia terapeutiko berriak ezinbestekoak zaizkigu gaixoen tratamendurako aukera berriak zabalatzeko (5).

## 2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

RNA oinarritutako terapiak RNA molekulen erabilera medikoa dute helburu, berezko RNAren funtzioak kopiatu edo blokeatu. Horien artean, katea bikoitzeko interferentziarako RNA motzak (siRNA, small interfering RNA) RNA molekula espezifikoaren degradazioa ahalbidetzen duten oligonukleotido terapeutikoak dira, mielomaren garapenean inplikaturako zelularen berezko RNA molekulak inhibitzeko erabilgarriak izanik (6).

Gure taldeko aurretiazko ikerketa batek B linfzitoen desberdintzapen osasuntsuaren eta mielomako lncRNAen paisaia deskribatu ditu, desberdintzapeneko etapa bakoitzean eta gaixotasunean adierazten diren lncRNA espezifikoak identifikatuz. Horien artean, SMILO lncRNA mielomaren garapenean inplikaturako dagoela ikusi da, eta haren isilarazpenak mieloma-zelulen heriotza dakarrenez, pazienteen

tratamendurako itu terapeutiko berritzailea izan daiteke (7). Hori dela eta, proiektu honetan SMILO-ren isilarazpen terapeutikoa proposatzen dugu siRNA molekulak erabiliz.

Hala ere, siRNAk ez dira gai beren kabuz giza gorputzeko organo edo ehun-itu gehienetara iristeko, beraz, siRNAk espezifikoki tumorera eramateko molekula garraiatzaileak behar ditugu (5). Aptameroak, antigorputz kimiko bezala ezagutuak, itu-proteina espezifikoei lotzeko diseinatutako RNA molekula txikiak dira. SELEX (Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment) izeneko hautespen-prozesu iteratibo baten bidez lortzen dira, non milioika sekuentzia ezberdinez osaturiko ausazko RNA aptamero “liburutegiak” behin eta berriz itu-molekularekin inkubatzen diren, itura hobekien lotzen diren sekuentzia espezifikoki aberastuz. Aptameroek ezaugarri oso interesgarriak dituzte terapiari begira, molekula txikien eta antigorputzen abantailak konbinatzen dituztelako: txikiak eta ez-immunogenikoak, beste edozein molekularekin konbinatzeko errazak, iturekiko oso espezifikokiak,... Gainera, aptameroek ituari lotzean beren kabuz efektu aktibatzailea edo inhibitzailea izan dezakete, baina lotzen diren ituaren arabera zeluletan barneratzeko gaitasuna dutenez, zeluletan barneratzeko zailtasunak dituzten molekulak garraiatzeko ezin aproposagoak dira (5).

Hori dela eta, oligonukleotido terapeutikoak aptameroei lotu nahi dizkiegu RNA aptamero-siRNA molekula kimerikoak lortzeko. Hauen bidez, tratamendua espezifikoki hezur-muineko mieloma-zeluletara bideratzea espero dugu, zelula osasuntsuei eragitea ekidinez eta tratamenduaren eraginkortasuna handituz. Era berean, SMILO lncRNA mieloma-zeluletan bakarrik aurkitzen denez, aptameroa beste zelula motaren batean ere barneratzeak ez luke eraginik izango.

Proiektu honetan bi helburu nagusi ditugu;

- 1) Cell-SELEX bidez mieloma-zeluletara espezifikoki lotu eta barneratzeko gai diren RNA aptameroen identifikazioa.
- 2) Mielomaren garapenean inplikaturako RNA molekulen aurkako siRNAren identifikazioa eta aptamero-siRNA kimeraren garapena.

### 3. Ikerketaren muina

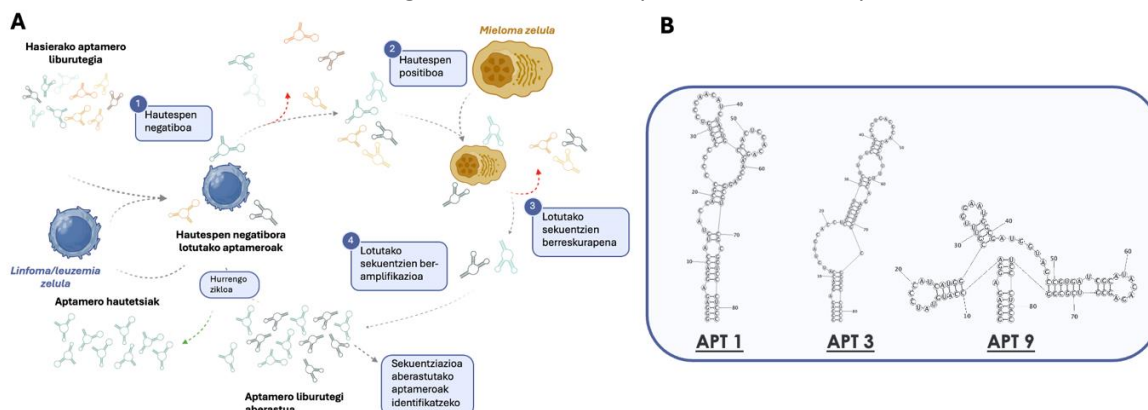
---

#### 3.1. Cell-SELEX bidezko RNA aptameroen identifikazioa eta karakterizazioa

Mieloma-zelulak espezifikoki ezagutu eta hauetan barneratzeko gai diren RNA aptameroak Cell-SELEX bidez identifikatu genituen (1.A irudia). SELEX prozesu iteratiboaren moldaketa honetan zelula biziak erabiltzen dira itu moduan, eta helburua da mieloma-zelula gaixoetan bakarrik adierazten diren ituei lotuko zaizkien aptameroak identifikatzea. Horretarako, Cell-SELEXeko ziklo bakoitzean, lehenik, RNA aptameroen hautespen negatiboa egiten da interesezkoak ez diren zelulei lotutako aptameroak kentzeko, eta, ondoren, hautespen positiboa egiten da interesezko zelulekin, mieloma ezagutzen duten aptameroak bertan lotuta gelditzeko. Zelula hauetatik RNA erauzi eta bertatik lotutako aptameroak anplifikatzen dira hurrengo zikloan berriro erabiltzeko. Gure aptameroak mieloma-zeluletara bakarrik lotzea ziurtatzeko, hautespen positiborako mielomako 5 zelula-lerro eta hautespen negatiborako B linfzitoen desberdintzapeneko beste etapa batzuetatik datozen 5 zelula-lerro (linfoma, leuzemia linfoblastiko akutua (LLA) eta leuzemia mieloide akutua (LMA)) erabili ziren. 10 hautespen-zikloren ostean, gehien aberastutako 10 aptamero-familiak identifikatu genituen, eta horietatik hiru hautagai aukeratu genituen (APT1, APT3 eta APT9) (1.B irudia) mieloma-zeluletara lotzeko duten gaitasuna fluxu-zitometria eta mikroskopia fokukide bidez baieztatzeko.

Ane Amundarain, Fernando Cartón-García, Arantxa Carrasco-León, Leire Garate, Estibaliz Miranda, Edurne San José-Nériz, Helena Villanueva, Fernando Pastor, Felipe Prósper, Xabier Agirre

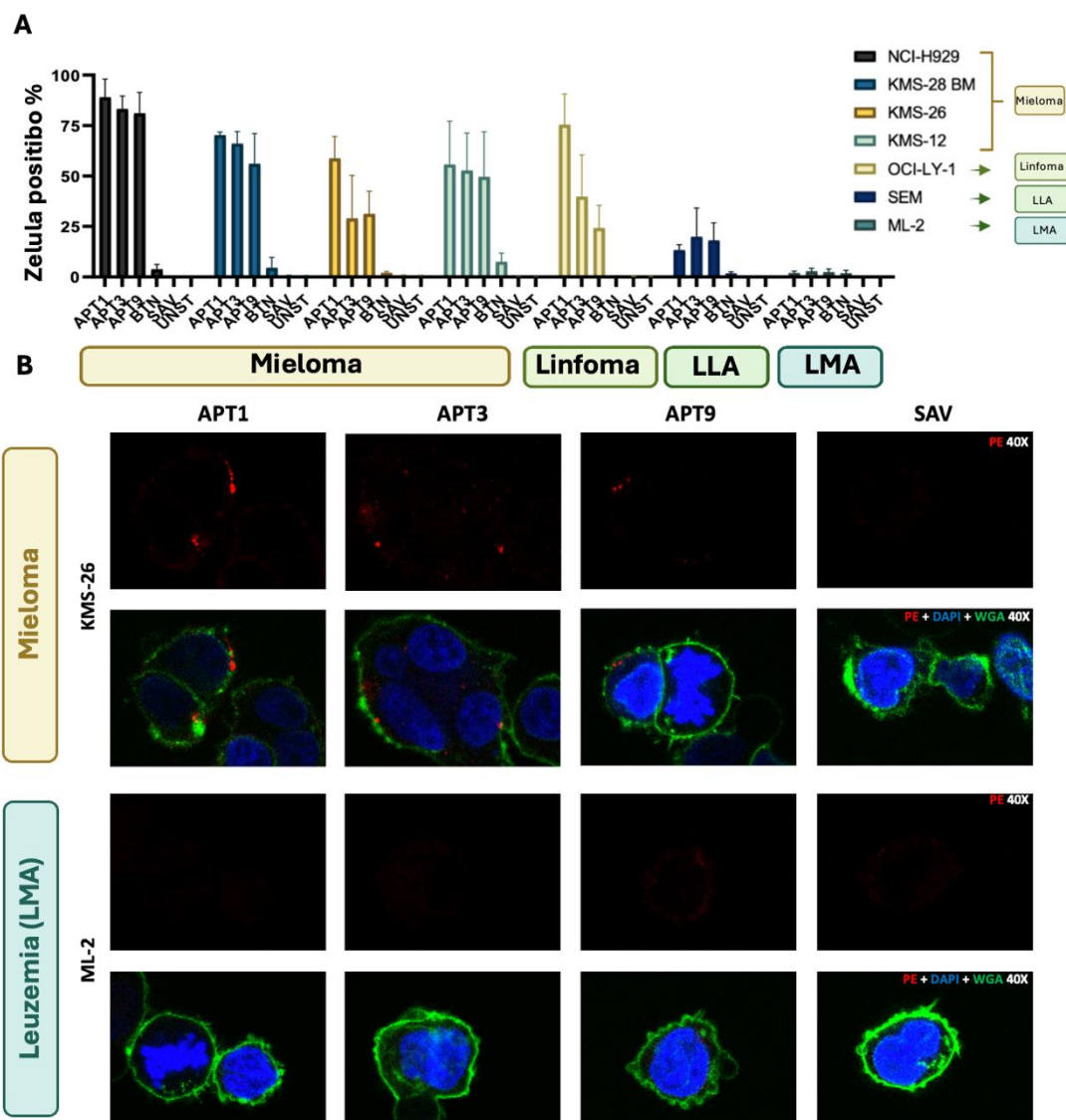
# 1. irudia. Mieloma ezagutzen duten RNA aptameroen hautespena Cell-SELEX bidez.



A) Erabilitako Cell-SELEX eskema ziklo bakoitzeko pausoekin. B) Balioztatze-esperimentuetarako aukeratutako 3 RNA aptamero hautagaien (APT1, APT3, APT9) sekuentzia eta egitura sekundarioak.

Aukeratutako aptameroak mielomarekiko espezifikokoak direla baieztatzeko, balioztatze-esperimentuetan Cell-SELEXean erabilitako mielomako 4 zelula-lerro eta linfoma zein leuzemiako 3 zelula-lerro negatibo erabili genituen. Fluxu-zitometria bidez 30 minutuko inkubazioaren ondoren, aptameroa lotuta duten zelulen portzentajea neurtu genuen (2.A irudia), eta ikusi hiru aptamero hautagaiak gaitasun handia dutela testatutako mielomako 4 zelula-lerroei lotzeko. Espero bezala, testatutako leuzemiako 2 zelula-lerroetan ez genuen ia loturarik detektatu, baina linfomako zelula-lerroan nahiko lotura handia detektatu genuen, identifikatutako aptameroek beharbada mielomaz gain B desberdintzapeneko beste zelula batzuetan adierazten diren ituak ezagut ditzaketela adieraziz. Emaita hauek mikroskopia fokukide bidez ziurtatu genituen, non aptameroen loturaz gain zeluletan barneratzeko duten gaitasuna neurtu genuen. Irudi errepresentatibo batean (2.B irudia, aptameroen seinalea gorrian), aptamero hautagaiak mieloma-zelulei (KMS-26, goian) lotu eta barneratzeko gai direla ikus daiteke, eta LMA zeluletan (ML-2, behean), aldiz, ez da seinalerik detektatzen. Emaita hauek erakusten dute aptamero hautagaiak mieloma-zelulak ezagutu eta haietan barneratzeko gai direla, molekula garraiatzaile moduan erabilgarriak izan daitezkeela adieraziz.

## 2. irudia. Mieloma ezagutzen duten RNA aptameroen hautespena Cell-SELEX bidez.



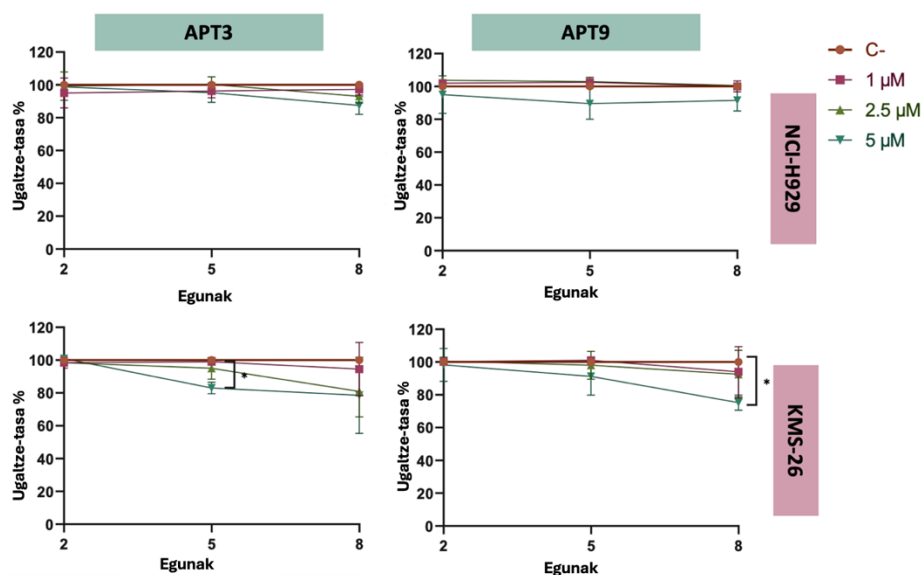
A) Aptamero hautagaien lotura fluxu-zitometria bidez neurtu zen 30 minutuko inkubazio osteko zelula positiboaren portzentajea neurtuz. BTN, SAV eta UNST zutabeek fluxu-zitometriarako erabilitako kontrol ezberdinei egiten diete erreferentzia. N = 3 esperimentu independente burutu ziren. B) Aptamero hautagaien barneratzeko gaitasuna mikroskopia fokukide bidez neurtu zen 30 minutuko inkubazio ostean. PE seinale gorria fluoreszentezki markatutako aptamerotik dator, eta DAPIk zelularen nukleoak eta WGAK zelularen mintza markatzen dituzte. KMS-26 mieloma-zeluletan mintzean lotutako zein mintzaren barruko aptameroak ikusten dira SAV kontrolarekin alderatuz; ML-2 LMA zeluletan, aldiz, ez dago aptameroaren seinalerik. Mieloma: NCI-H929, KMS 28-BM, KMS-26 eta KMS-12; linfoma: OCI-LY-1; leuzemia linfoblastiko akutua (LLA): SEM; leuzemia mieloide akutua (LMA): ML-2.

Azkenik, aptamero hautagaiek beren kabuz mieloma-zeluletan lotu eta barneratzean eragin toxikorik zuten ikertu genuen. Horretarako, APT3 eta APT9 hautagaiek mielomako 2 zelula-lerroren ugaltzean zuten eragina neurtu genuen 8 egunez 5 mikromolarrera (µM) arteko kontzentrazioak erabiliz (3. irudia). NCI-H929 zeluletan ez genuen efekturik ikusi, eta KMS-26 zelulen ugaritze-tasan oso jaitsiera txikia ikusi genuen kontzentrazio altuetan. Esperimentu hauek mieloma-zelula gehiagotan eta B linfzito osasuntsuetan egitea ezinbesteko ikusten badugu ere, lehen emaitza hauek iradokitzen dute

Ane Amundarain, Fernando Cartón-García, Arantxa Carrasco-León, Leire Garate, Estibaliz Miranda, Edurne San José-Nériz, Helena Villanueva, Fernando Pastor, Felipe Prósper, Xabier Agirre

aptamero hautagaiak beren kabuz ez direla toxikoak eta molekula garraiatzaile seguru modura erabil daitezkeela.

### 3. irudia. Mieloma ezagutzen duten RNA aptameroen hautespena Cell-SELEX bidez.

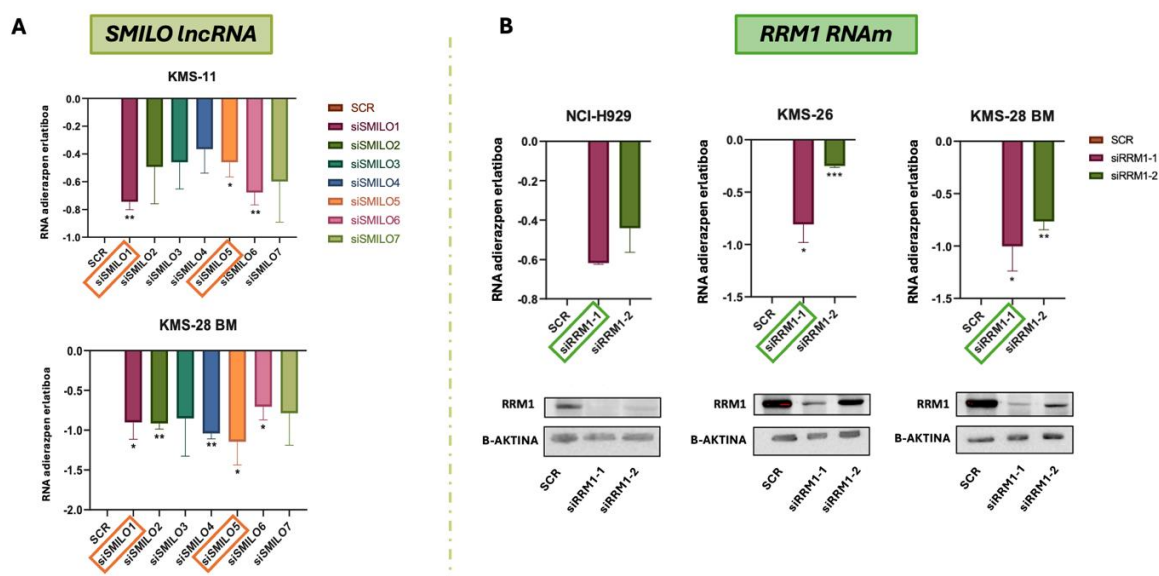


A) NCI-H929 eta KMS-26 mielomako zelula-lerroak 5 μM-era arteko aptamero-kontzentrazioekin tratatu ziren eta zelulen ugaltze-tasa neurtu zen 8 egunetan. Tratatutako zelulen ugaltze-tasa tratatu gabeko kontrolarekiko (C-) erlatibizatu zen egun bakoitzean. N = 3 esperimentu independente burutu ziren eta kalkulu estatistikoak Student-t testarekin egin ziren, \*p < 0.05 esan nahi duelarik.

### 3.2. RNA onkogeniko hautagaien aurkako siRNAen identifikazioa eta etorkizunerako norabidea

Proiektuaren bigarren helburua zera da, mielomaren garapenean inplikaturako RNA ez-kodetzaileak isilaraziko dituzten siRNAen identifikazioa eta aptamero-siRNA molekula kimerikoen sintesia. Horretarako, aurrez aipaturako SMILO RNA ez-kodetzailearen aurkako siRNA eraginkorrenak identifikatu genituen bi mielomako zelula-lerroetan, 7 siRNA hautagaik SMILOren RNA mailan eragindako adierazpen-jaitsiera neurtuz RT-qPCR bidez (RNAren alderantzizko transkripzio-PCR kuantitatiboa) (4.A irudia). Era berean, kontrol positibo moduan, RRM1 gene kodetzailearen mRNAren aurkako 2 siRNA testatu genituen mielomako 3 zelula-lerro ezberdinetan RNA eta proteina-mailako adierazpen-jaitsiera RT-qPCR eta Western Blot bidez (4.B irudia). Gure taldeko aurretiazko lanek (8) erakutsi dute gene horren gehiegizko adierazpena mielomaren garapenarekin lotuta dagoela eta haren inhibizioak mieloma-zelulen heriotza dakarrela, beraz, RRM1aren aurkako siRNA-aptamero molekulak funtzionatzeko, zelulen heriotza oso argia espero beharko genuke. Emaitza hauetatik abiatuta, SMILOren aurkako siSMILO-1 eta -5, eta RRM1aren aurkako siRRM1-1 aukeratu genituen siRNA onenen modura, APT3 eta APT9 aptamero hautagaiei lotzeko.

#### 4. irudia. siRNAren eragina SMILO RNA ez-kodetzaile eta RRM1 mRNA kodetzaileen isilarazpenean.



A) SMILOren RNA mailako adierazpen-jaitiera RT-qPCR bidez neurtu genuen. siRNA hautagaien adierazpen-balioak GUS<sup>+</sup> gene konstantearekiko eta SCR (Scramble) siRNA negatiboarekiko erlatibizatu ziren. Balioak eskala logaritmikoan adierazita daude, non 0.2 logaritmoko aldeak adierazpen erdiari edo bikoitzari egiten dion erreferentzia. Kalkulu estatistikoak Student-t testarekin egin ziren, \*p < 0.05, \*\*p < 0.01 eta \*\*\*p < 0.001 esan nahi dutelarik. B) RRM1 gene kodetzailearentzat, proteina-mailako isilarazpena Western Blot bidez detektatu zen, karga-kontrol modura  $\beta$ -aktina proteina konstantea erabiliz. RT-qPCR guztietarako N = 3 esperimentu independente burutu ziren.

#### 4. Ondorioak

Cell-SELEX teknologia bidez mieloma-zelulei lotzeko gaitasunean aberastutako 10 RNA aptamero-familia identifikatu ditugu, eta horietatik 3 (APT1, APT3 eta APT9) modu espezifikoan mieloma-zeluletara lotu eta haietan barneratzeko gaitasuna dutela balioztatu dugu fluxu-zitometria eta mikroskopio fokukide bidez, mieloma-zeluletarako molekula garraiatzaile modura egokiak izan daitezkeela iradokiz. Gainera, APT3 eta APT9 aptamero-molekulak ez dira toxikoak mieloma-zelulentzat, potentzialki aptameroak zelula osasuntsuetara sartzeak eragin negatiborik izango ez lukeela iradokiz. Azkenik, mielomaren garapenean inplikaturako SMILO RNA ez-kodetzailea eta RRM1 RNA mezularia isilarazteko gai diren siRNAk identifikatu ditugu, aptamero-siRNA molekula kimerikoak garatzeko erabiliko direnak.

#### 5. Etorkizunerako norabidea

Tamalez, lan honetan ez dugu aptamero-siRNA molekulak probatzeko aukerarik izan, beraz hurrengo pausoa laborategian molekula horiek ekoiztu eta mieloma-zeluletan duten eragina aztertzea izango da. Hasteko, molekula kimerikoek beren lana burutzen duten ziurtatuko dugu RT-qPCR eta Western Blot bidez ituak isilarazten dituztela ikusiz, eta, ondoren, isilarazpen horrek mieloma-zelulen hazkuntzan duen efektu toxikoa neurtuko dugu. Molekulek funtzionatzen badute, RNA zein proteina-mailako ituen isilarazpena eta gaixotasunarentzat beharrezkoak diren SMILO zein RRM1 kentzeak bideratutako mieloma-zelulen heriotza ikusi beharko genituzke.

Hori betetzen bada, hurrengo pausoa aptameroen eta aptamero-siRNA kimeren karakterizazioa izango da: aptameroen proteina edo molekula-ituaren identifikazioa, aptameroen eta kimeren opti-

Ane Amundarain, Fernando Cartón-García, Arantxa Carrasco-León, Leire Garate, Estibaliz Miranda, Edurne San José-Nériz, Helena Villanueva, Fernando Pastor, Felipe Prósper, Xabier Agirre

mizazioa, dosiaren optimizazioa, molekulen egonkortasun-testak... Bestalde, estrategia hau siRNAk garraiatzeko egokia balitz, interesekoak diren beste edozein siRNA mieloma-zeluletara garraiatzeko aukera ona litzateke, mielomaren tratamendurako itu posibleen aukera zabaldu eta gaixoei aukera berriak emanez. Era berean, aptameroen itua karakterizatzen badugu, lotzen diren proteinak garrantzitsuak diren beste edozein gaixotasunen tratamendurako ere erabilgarriak izango dira.

## 6. Eskerrak eta oharrak

Proiektu hau ondorengo dirulaguntzei esker finantzatu da: Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) eta FEDER (PI17/00701, PI19/01352, PI22/00947), CIBERONC (CB16/12/00489), Fundació La Marató de TV3 (616/C/2019), Cancer Research UK (C355/A26819), FC-AECC-AIRC (Accelerator Award Programme), Multiple Myeloma Research Foundation Networks of excellence 2017 Immunotherapy Program Grant Award, International Myeloma Foundation (Brian Van Novis), Paula and Rodger Riney Foundation. Artikulu hau AAre doktoretza-tesiko emaitzetatik eratorria da. AAK doktoregoa Nafarroako Unibertsitatean egin du Espainiako Gobernuako Unibertsitate Ministerioko FPU (Formación de Profesorado Universitario) doktorego aurreko beka bati esker. Azkenik, nire tesiko zuzendari, laborategiko kide eta proiektu hau posible egin duten pertsona guztiak eskertu nahi nituzke.

## 7. Bibliografia

1. Braggio E, Kortüm KM, Stewart AK. SnapShot: Multiple Myeloma. *Cancer Cell*. 2015 Aza 9;28(5):678. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.10.014.
2. Rajkumar SV. Multiple Myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020 Mar 24;95(5): 548-567. DOI: 10.1002/ajh.25791.
3. Warner KD, Hajdin CE, Weeks KM. Principles for targeting RNA with drug-like small molecules. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 Uzt 6;17: 547-558. DOI: 10.1038/nrd.2018.93.
4. Goodall GJ, Wickramasinghe VO. RNA in Cancer. *Nat Rev Cancer*. 2021 Urt;21(1):22-36. DOI: 10.1038/s41568-020-00306-0.
5. Amundarain A. lncRNAs: Novel therapeutic targets to treat Multiple Myeloma with RNA-based therapies. [Doktorego-tesia]. Iruña: Nafarroako Unibertsitatea; 2023. 217 or. DOI: 10.15581/10171/67866.
6. El Moukhtari HS, Garbayo E, Amundarain A, Pascual-Gil S, Carrasco-León A, Prosper F, Agirre X, Blanco-Prieto MJ. Lipid nanoparticles for siRNA delivery in cancer treatment. *J Control Release*. 2023 Ira;361:130-146. DOI: 10.1016/j.conrel.2023.07.054.
7. Carrasco-León A, Ezponda T, Meydan C, Valcárcel LV, Ordoñez R, Kulis M, Garate L, Miranda E, Segura V, Guruceaga E, Vilas-Zornoza A, Alignani D, Pascual M, Amundarain A, Castro-Labrador R, San Martín-Uriz P, El-Omri H, Taha RY, Calasanz MJ, Planes FJ, Paiva B, Mason CE, San Miguel JF, Martín-Subero JI, Melnick A, Prosper F, Agirre X. Characterization of complete lncRNAs transcriptome reveals the functional and clinical impact of lncRNAs in Multiple Myeloma. *Leukemia*. 2021 Ots 17; 35:1438-1450. DOI: 10.1038/s41375-021-01147-y.
8. Apaolaza I, San José-Enériz E, Tobalina L, Miranda E, Garate L, Agirre X, Prosper F, Planes FJ. An in-silico approach to predict and exploit synthetic lethality in cancer metabolism. *Nat Commun*. 2017 Ira 6;8:459. DOI: 10.1038/s41467-017-00555-y.