



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: ALTERACIONES DE LOS miRNA
RELACIONADOS CON ENFERMEDADES
HUMANAS

Autor: M^a José Lara Millán

Tutor: Oscar Escribano

Convocatoria: JULIO

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	3
3. OBJETIVOS	4
4. METODOLOGÍA	4
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	5
<i>BIOGÉNESIS</i>	6
• <i>TRANSCRIPCIÓN</i>	6
• <i>PRE-miRNA CLEAVAGE</i>	6
• <i>ACOPLAMIENTO mi-RNA-mRNA</i>	7
<i>IMPORTANCIA DE LOS miRNAs EN CÁNCER</i>	8
• <i>LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA(LLC) Y miR 15/16</i>	9
• <i>CÁNCER COLORRECTAL Y miR 17-92</i>	11
• <i>miRNA Y CÁNCER DE MAMA</i>	11
<i>miRNA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER</i>	14
• <i>MRX34</i>	15
• <i>miR-200</i>	15
• <i>miR-15/16</i>	16
• <i>miR-10b</i>	16
<i>miRNA COMO BIOMARCADORES</i>	16
6. CONCLUSIONES	18
7. BIBLIOGRAFÍA.....	19

1.RESUMEN

Los miRNAs son moléculas pequeñas de RNA de aproximadamente 18-25 nucleótidos con un importante papel regulatorio. Este papel regulador se lleva a cabo mediante la unión a mRNA (más concretamente a la región 3'UTR), provocando su represión transcripcional o degradación.

Al participar en numerosos procesos celulares, la alteración de la expresión de los miRNAs puede propiciar la aparición de un gran número de patologías, como el cáncer.

Muchos estudios han mostrado que en algunos cánceres humanos hay una expresión anormal de miRNAs. Por tanto, podrían tener un papel crucial en el desarrollo de estas patologías además de ser importantes en su diagnóstico e incluso su tratamiento.

En este trabajo me centraré concretamente en algunos de los cánceres con mayor tasa de mortalidad en nuestro país.

2.INTRODUCCIÓN

Diversos estudios concluyeron que solo la mitad de DNA se transcribe a RNA, y que a su vez un gran porcentaje de RNA no codifica para proteínas (2). Se abrió un amplio campo de investigación sobre estos RNA no codificantes, intentando descubrir su función en el organismo.

Los miRNAs fueron descubiertos hace más de 30 años, de la mano de Lee, Feinbaun y Ambros. El primer microRNA descrito fue *line-4*, en el gusano *Caenorhabditis elegans*.

Al clonar un fragmento de 700 pb de *line-4*, se dieron cuenta que no tenía ORF (Opening Reading Frame) o zona de lectura. Por tanto ese fragmento no podía codificar para proteínas (no tenía una función definida), sin embargo, era fundamental para el desarrollo postembrionario de *C.elegans*. Fue entonces cuando se empezaron a aislar y estudiar distintos miRNAs de diferentes especies para describir su función.

El descubrimiento de estos ha permitido el desarrollo de alternativas de estudio, diagnóstico y tratamiento de numerosas enfermedades. Aún así, a pesar de que han sido identificados

muchos miRNAs y sus dianas, el mecanismo y la actividad completa sigue siendo desconocida (1).

Entender y conocer las vías en las que intervienen puede ser de gran utilidad para descifrar los mecanismos de acción de algunas patologías, y poder desarrollar nuevos tratamientos e incluso técnicas de diagnóstico más eficaces y menos invasivas.

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. Debido a su alta incidencia y muchas veces a la detección tardía es complicado su tratamiento y curación.

Los miRNAs modulan las vías oncogénicas y supresoras de tumores. Esto se debe fundamentalmente a que el 50% de los genes de miRNAs están localizados en regiones cromosómicas frágiles; regiones de delección y amplificación que están alteradas. Por tanto, su estudio puede arrojar luz a la etiología del cáncer (2,3).

En este trabajo me centraré en la alteración de la expresión de los miRNAs en algunos cánceres humanos.

3. OBJETIVOS

- Revisión bibliográfica de los miRNA; su procesamiento y biogénesis.
- Exponer algunas alteraciones en su expresión que desencadenen en cánceres.
- Mostrar su utilidad como biomarcadores y futuras dianas terapéuticas.

4. METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de varios artículos sobre los microRNA, alteración de su expresión y como resultado el desarrollo de diversos cánceres. Para ello he utilizado bases de datos científicas como Pubmed, de acceso online (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Nature, Medline o Science. En estas bases de datos se introdujeron las siguientes palabras: miRNA, cancer, colorectal cancer, BLC, miRNA therapeutic.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los microRNA (miRNA) son RNA de pequeño tamaño (aproximadamente 22 nucleótidos), cuya función, aún poco estudiada, es la regulación de procesos celulares a través de la unión al mRNA inhibiendo su traducción, y por tanto, ejerciendo un papel fundamental en el desarrollo celular. Son producto de un proceso consecutivo perpetuado por dos ribonucleasas (RNasas III); Drosha y Dicer. Actualmente se sabe que cada tejido y cada célula puede expresar miRNAs específicos, y aunque un miRNA puede ser expresado en distintos tejidos o líneas celulares, su función puede variar en uno u otro. En definitiva, se estima que el 30% de los genes humanos son regulados por mecanismos dependientes de los miRNA(2,3).

La concentración intracelular de miRNA depende de la transcripción, procesamiento y su renovación. De forma similar a los mRNAs, la regulación de la transcripción de los miRNAs es dependiente del tejido y línea celular, ya que contribuye a la especificidad de cada tejido. Cada miRNA dirige su actividad de forma específica, sin embargo, los factores que modulan su regulación son todavía desconocidos(3).

Los miRNA son muy estables en las células, con muy poca renovación, y dependen principalmente de la división celular. La vida de éstos es 10 veces mayor que la de mRNA.

Cada miRNA puede regular negativamente y reprimir la traducción de cientos de genes, a través de la unión por complementariedad parcial de la región 3' (UTR) de los mRNA. Esta región no es traducida, y tiene gran importancia en la regulación de la expresión génica, homeostasis celular y en el desarrollo y diferenciación celular. Un mismo mRNA puede ser regulado por cientos de miRNAs(1,2,3).

BIOGÉNESIS

La biosíntesis de los miRNA es un proceso que incluye varias etapas, reguladas en cada nivel. Esta puede separarse en tres fases diferenciadas:

1) transcripción de miRNA 2) el procesamiento de la horquilla 3) regulación del microRNA maduro.

Cualquier alteración en alguno de estos pasos puede tener un efecto en los niveles intracelulares de miRNAs maduros, y por tanto repercutirá en los mRNAs/ proteínas que regulen, es decir en la función celular.

- **TRANSCRIPCIÓN**

La biogénesis de los miRNA se inicia con la transcripción del gen para ese miRNA en un RNA transcrito llamado **pri-miRNA**, que alberga una estructura de stem-loop (horquilla, compuesta por tallo y bucle). Este proceso lo lleva a cabo una RNA polimerasa II (Pol II) que es tejida y etapa específica, regulada por factores de transcripción y sus complejos asociados. Esta regulación transcripcional es el primer paso en el control de la biogénesis de miRNA. Posteriormente, estos pri-miRNA son procesados en el núcleo por un microprocesador formado por Drosha y DGCR8 (DiGeorge syndrome critical region gene 8) para generar un precursor de menor tamaño. Drosha fragmenta el tallo de la estructura del transcrito primario y permite su liberación. Se genera una horquilla de 70 nucleótidos llamado **pre-microRNA(2,3)**.

- **PRE-miRNA CLEAVAGE**

Los pre-microRNAs son exportados del núcleo al citoplasma a través de un factor nuclear de exportación, exportina 5' (XPO 5). Esta unión ocurre vía extremo 2-nucleótido 3' del tallo, que protege al transcrito de la degradación. La traslocación al citoplasma es otro punto de regulación. Por ejemplo, en la fase G1 del ciclo celular, la expresión de XPO5 está aumentada por PI3K, incrementando la traslocación del pre-microRNA.

Una vez en el citoplasma, los pre-microRNA son reconocidos por el complejo de procesamiento formado por DICER, TRBP (proteína de unión a RNA en respuesta a la transactivación) y PRKAR (proteína-quinasa activadora dependiente de RNA inducible por interferon). En este proceso, Dicer corta el pre-microRNA cerca del bucle terminal generando

un duplex de microRNA maduro de aproximadamente 22 nucleótidos. Esta molécula contiene los 22 nucleótidos del microRNA maduro y la cadena complementaria de RNA (microRNA)(2,3).

A continuación, se ensambla a la proteína Argonauta 2, formando el complejo silenciador inducido por miRNA, miRISC (miRNA- Induced Silencing Complex) junto con la proteína GW182. Las proteínas argonautas se localizan en regiones específicas del citoplasma denominados P-bodies o cuerpos-P. Estas se encarga de seleccionar la cadena guía o madura y es el responsable de dirigir el silenciamiento. Normalmente es el extremo 5'el que va a determinar la identidad de la cadena, aunque también depende de la complementariedad perfecta o incompleta de la cadena miRNA a su diana. Según este criterio el complejo miRISC perpetuará la unión con el mRNA correspondiente, mientras que la otra cadena será degradada (2,3).

Si el complejo miRISC inhibe la expresión de los mRNA, puede realizarlo mediante dos mecanismos:

1. Inhibición de la poliadenilación del extremo 3' del RNA.
2. Bloqueando la fase de elongación de la traducción, inhibiendo el factor de elongación.

- **ACOPLAMIENTO *mi-RNA-mRNA***

El acoplamiento del miRNA al mRNA correspondiente se lleva a cabo mediante la región 3'UTR del mRNA . Las regiones UTR son responsables de la expresión génica a pesar de que no son traducidas. Además, son las responsables del acortamiento de la vida media de los mRNA.

La complementariedad perfecta de bases entre el miRNA y la secuencia complementaria del extremo 3'es lo que permite que modulen la expresión génica.

El emparejamiento del miRNA a la diana es igual que el emparejamiento del DNA y RNA, es decir, mediante complementariedad de bases. La única diferencia es que el proceso puede ser canónico o no (pueden quedar bases desapareadas) (2,3,10).

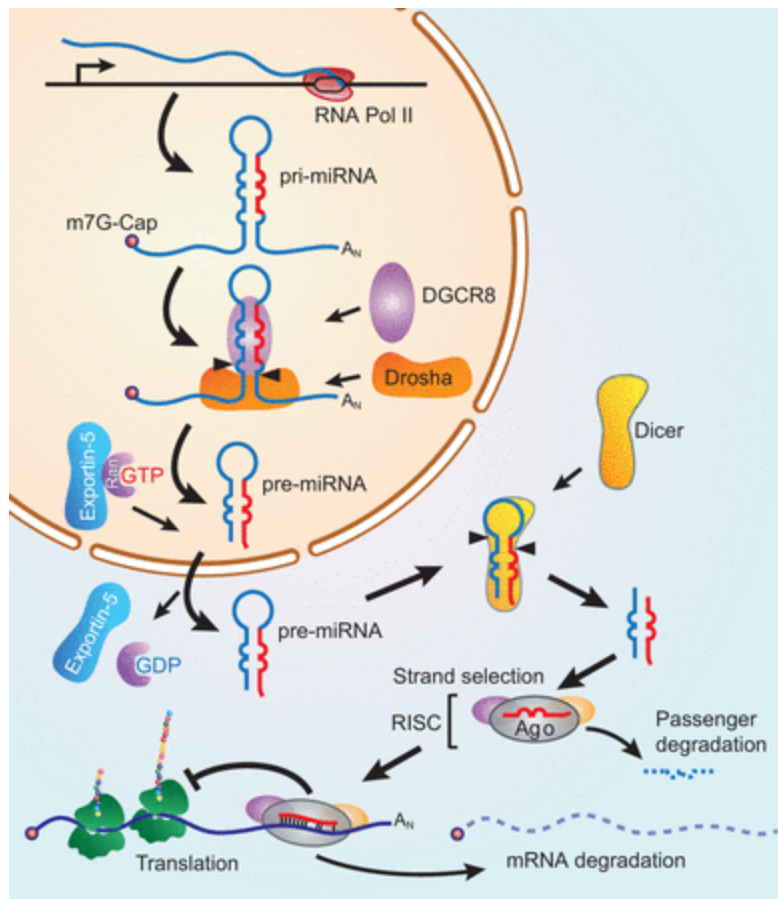


FIGURA 1: Biogénesis de miRNA (<http://dmm.biologists.org/content/10/3/197>)

IMPORTANCIA DE LOS *miRNAs* EN EL CÁNCER

Los miRNAs son reguladores postranscripcionales, y por tanto median diferentes procesos de la tumorigénesis; inflamación, regulación del ciclo celular, diferenciación, apoptosis etc. Es importante destacar que muchos de los genes de los miRNA humanos están localizados en sitios frágiles y regiones genómicas asociados al cáncer, actuando como oncogenes o genes supresores de tumores(4,6,7).

Hay suficientes evidencias científicas como para relacionar la alteración en la expresión de distintos miRNAs con la aparición de distintos tumores. A continuación voy a exponer algunos ejemplos.

- **LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA(LLC) Y miR 15/16**

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la leucemia humana más común. Se trata de 1/3 de todos los casos de leucemia diagnosticados, además del 30% de las neoplasias linfoides diagnosticadas. Se trata de un cáncer sanguíneo en el que la médula ósea y órganos del sistema linfoide producen demasiados linfocitos B (responsables de la inmunidad humoral). Estos se van infiltrando de manera progresiva en la médula ósea, tejidos y otros órganos provocando el cuadro sintomático de LLC (11,12).

Se ha observado que en un gran número de casos de LLC, muestran aberraciones genómicas, como reordenamientos en varias localizaciones cromosómicas. En concreto, la mayoría de estudios se han centrado en el estudio de la región 13q14. La pérdida de material cromosómico (30 kb) en esta banda es la anomalía más frecuente en pacientes con LLC. Estas 30 kb contienen un *cluster* (grupo de genes) de miRNA 15a y 16. Mediante Northern blotting se reveló que había disminuido la expresión de miRNA 15/16 en el 70% de casos estudiados que tenían esta anomalía.

BCL-2 es uno de los oncogenes más importantes que interviene en LLC. Son un grupo de proteínas que regulan procesos de permeabilización mitocondrial y constituyen un punto clave en la vía intrínseca de la apoptosis celular. El gen para este grupo de proteínas se encuentra en el cromosoma 18, el cual en muchos linfomas de células B está alterado. Por tanto, en esta situación, BCL-2 está sobreexpresado, impidiendo la muerte celular de las células cancerosas. miR15/16 es una familia de miRNA que regulan a BCL-2, y si además hay una pérdida del material genético en la región 13q14, disminuyendo la expresión de esta familia, habrá una sobreexpresión no regulada de BCL-2(11,12).

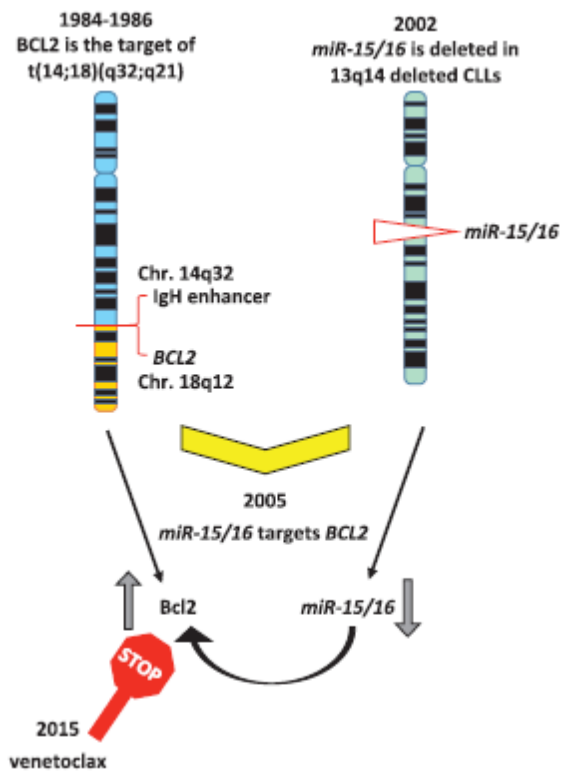


FIGURA 2. miR15/16 regulan a BCL-2, si hay una pérdida del material genético en la región 13q14, habrá una sobreexpresión no regulada de BCL-2. Pekarsky Y, Balatti V, Croce CM. *BCL2 and miR-15/16: from gene discovery to treatment. Cell Death And Differentiation.* 6 de octubre de 2017;25:21.

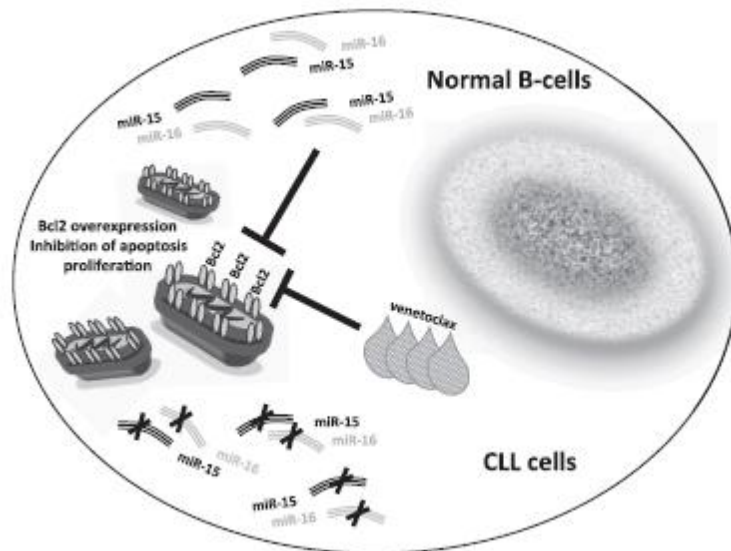


FIGURA 3. Implicaciones terapéuticas de BCL2 como diana de miR15-16. Pekarsky Y, Balatti V, Croce CM. *BCL2 and miR-15/16: from gene discovery to treatment. Cell Death And Differentiation.* 6 de octubre de 2017;25:21.

- **CÁNCER COLORRECTAL Y miR 17-92**

Según SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), el cáncer colorrectal es uno de los tumores responsables de un mayor número de fallecimientos en España. El conocimiento de las vías implicadas en la aparición y desarrollo de este cáncer pueden ayudar a entender y crear nuevas terapias contra esta enfermedad. Por tanto, numerosos estudios se están centrando en los miRNA implicados en este cáncer.

Muchos miRNA están situados en clusters policistrónicos, es decir, múltiples genes de miRNA son generados por el mismo transcrito primario(12,13).

miR17-92 es uno de los clusters policistrónicos mejor descritos y estudiados. Se encuentra en el cromosoma 13, y engloba 6 miRNA individuales; miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-20a, miR-19b-1 y miR-92a.

Se trata de una secuencia altamente conservada, aunque a lo largo de la evolución han surgido dos genes parálogos; el cluster miR-106b-25 y el miR-106a-363, de función similar. No es de extrañar que estos cluster desempeñen una función similar y tengan un papel en la regulación del gen c-Myc.

c-Myc es un factor de transcripción que participa en la regulación del ciclo celular, proliferación y apoptosis. Este se va a unir a una región no canónica del miR-17. c-Myc se expresa en células con mayor tasa de proliferación, estando alterado en un gran número de tumores, en este caso el cáncer colorrectal.

En numerosos estudios se ha demostrado que son promotores del cáncer colorrectal, ya que un aumento de la regulación de myc por este cluster aumenta las probabilidades de metástasis en los colonocitos ya que promueve la angiogénesis. Esto sucede debido a la represión directa de los factores antiangiogénicos TSP-1 y CTGF. (8,12,13).

- **miRNA Y CÁNCER DE MAMA**

Según SEOM se estima que 1/8 mujeres españolas van a desarrollar cáncer de mama en su vida. Muchos estudios sugieren que los miRNA juegan un papel importante en la aparición y desarrollo de esta enfermedad, ya que están implicados en la invasión, proliferación, angiogénesis de las células tumorales (7).

i. miR-200

Esta familia está compuesta por 5 miembros; miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-24 y miR-429. Se divide en dos clusters debido a su localización cromosómica. El cluster 1 compuesto por miR-200a, miR-200b y miR-429 se encuentra en el cromosoma 1. La secuencia genética de ambos cluster se diferencia en un solo nucleótido, lo cual indica que ambos grupos tienen dianas similares.

Diversos estudios han descrito que la transición epitelio mesenquimal (EMTs), proceso celular típico en metástasis, está regulado mayoritariamente por miR-200. EMT consiste en la transformación de células epiteliales en células mesenquimales. Las células epiteliales se caracterizan por ser estructuras compactas (debido a su forma hexagonal) y se encuentran unidas por uniones intercelulares de tipo adherente, gracias a unas proteínas transmembrana e-cadherinas. Las células mesenquimales se caracterizan por tener una adhesión a la pared de células vecinas más débil, lo que permite que sean móviles y que adquieran capacidad invasiva. Por tanto EMT promueve la separación celular, incrementando la movilidad y progresión del tumor.

miR-200 tiene como diana marcadores moleculares específicos de EMT, entre ellos e-cadherinas (marcadores del tejido epitelial), ZEB1 y ZEB2 (marcadores del tejido mesenquimal). ZEB1 es fundamental como activador de la transición epitelio mesenquimal en cánceres humanos, promoviendo la metástasis. miR-200 induce el fenotipo epitelial (e-cadherinas) suprimiendo la expresión de los inductores de EMT, ZEB1 y ZEB2. En un estudio reciente se sugirió que la familia miR200 está regulado negativamente en presencia de TGF- β . TGF- β es una citoquina que induce ZEB-1 y ZEB-2. En este estudio se mostró que en presencia de TGF- β , había un aumento en la expresión de los fenotipos mesenquimales, probablemente debido a la supresión de la expresión de esta familia de miRNA.

Por otra parte, otro mecanismo estudiado, es la unión de ZEB-1 a zonas altamente conservadas del promotor, suprimiendo la transcripción del cluster miR-200, silenciando así los marcadores epiteliales.

En definitiva, se han encontrado evidencias significativas en relación el cluster miR-200 y el cáncer de mama metastásico, siendo un factor de supresión de este tumor.(5)

ii. miRNA 125

La familia miR-125 tiene dos isoformas en humanos; miR-125a y miR-125b. Se ha observado que la alteración de la expresión de este cluster conlleva al desarrollo de diversas patologías, entre ellas el cáncer de mama.

En diversos estudios llevados a cabo, se concluyó que la expresión de estos miR-125 está disminuida en comparación con tejidos normales.

En concreto, en un estudio, se demostró que miRNA-125a está inversamente relacionado con la expresión de HuR. Hu-antígeno R (HuR) es un regulador posttranscripcional de unión a RNA que pertenece a la familia Hu / ELAV. Los niveles de expresión HuR están modulados por una variedad de proteínas, miRNAs, compuestos químicos, y a su vez, HuR afecta a la estabilidad del mRNA y la traducción de varios genes implicados en la formación, progresión, metástasis y tratamiento del cáncer de mama. En los cánceres es común que esté sobreexpresado.

miRNA-125a reprime la traslocación de HuR mediante la unión a su diana en 3`UTR. La sobreexpresión de miRNA-125a conlleva a una disminución de HuR, suprimiendo el crecimiento celular, reduciendo la migración y proliferación del tumor. Esto sugiere que miRNA-125a puede tener un papel fundamental en el tratamiento del cáncer de mama, dirigiéndolo a HuR.

Otras investigaciones han demostrado que ambos miRNA están regulados negativamente en cáncer de mama HER-2 positivos. Este cáncer de mama da positivo para la proteína de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano lo cual promueve el crecimiento de las células cancerosas. En 1 de cada 5 casos, las células sobreexpresan HER-2. Estos cánceres tienden a ser más agresivos que los HER-2 negativos. miRNA-125a y miRNA-125b son supresores de tumores en células SKBR3 (una línea celular que sobreexpresa HER-2), suprimiendo HER-2. Como resultado reduce la proliferación celular, movilidad e invasividad.

En estos casos, estas familias de miRNA actúan como supresores de oncogenes en cáncer de mama. Sin embargo, existen también microRNA oncogénicos como miR155, miR21 o miR10b (5,9,14).

miRNA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Como hemos visto en este trabajo, los miRNAs pueden funcionar como oncogenes o supresores tumorales con su expresión inhibida. Cada cáncer tiene una composición de miRNA alterados (ya sean oncoMIR o supresores) lo que permite establecer una huella digital para desarrollar terapias antitumorales especializadas y personalizadas, y evaluar la respuesta al tratamiento. Conocer los miRNAs alterados en las distintas fases o estadios de un cáncer no solo tendría una función diagnóstica, sino que también permitiría dirigir tratamientos especializados.

Se han desarrollado algunas estrategias terapéuticas antitumorales *in vitro* diseñando anti-miRNAs para silenciar aquellos genes que estén sobreexpresados en cada estadio (15,17,19,22).

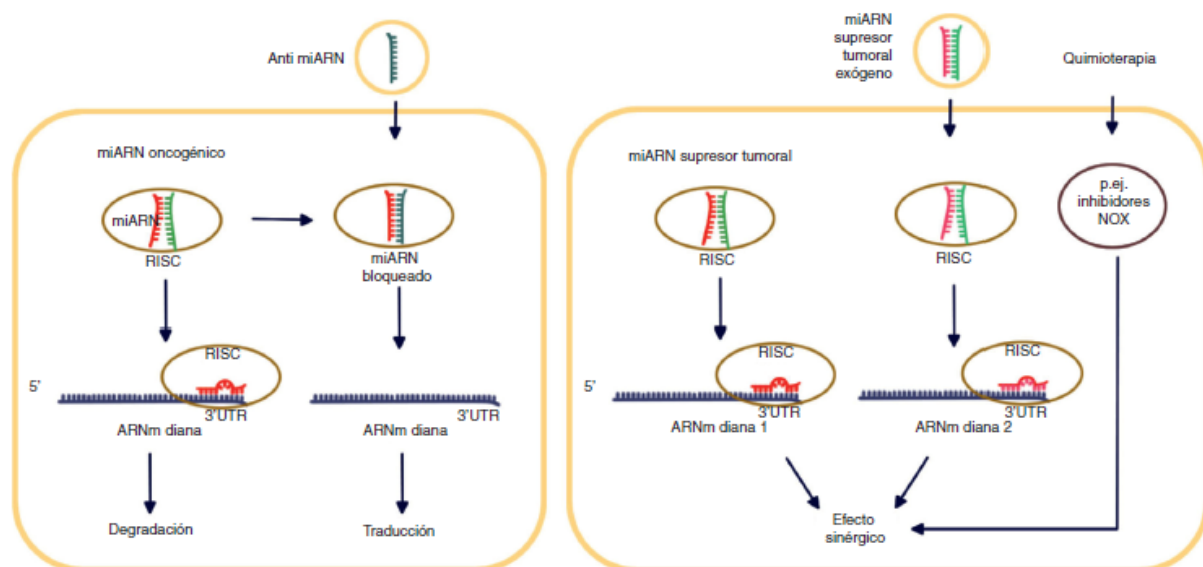


FIGURA 4: Mecanismo de acción de anti-miRNA en el tratamiento contra el cáncer. L.Tume, C.Cisneros, J.Sevillano, R.Pacheco-Tapia. *Desregulación de microRNA: un enfoque terapéutico y diagnóstico.* Gaceta de oncología mexicana. 2016;298-304.

Se han explorado algunas estrategias con fines terapéuticos para normalizar la expresión de los miRNAs. Una de ellas tiene el objetivo de reducir la expresión de los miRNAs con acción oncogénica. Para ello se han sintetizado oligonucleótidos-modificados anti-miRNAs (OMAs), conocidos como "antagomirs", que son complementarios a los miRNAs endógenos y permiten su inhibición de una manera específica. Para su aplicación en la clínica será necesario

alcanzar su liberación efectiva en el tejido blanco, aspecto que se encuentra en investigación. De igual forma, se ha desarrollado un nuevo tipo de inhibidores de miRNAs llamado "miRNA esponjas", que contienen múltiples sitios para unirse a los miRNAs diana y son capaces de inhibirlos con la misma eficacia que los OMAs. Otra estrategia consiste en elevar la expresión de miRNAs con función de supresores tumorales. Esto puede lograrse utilizando liposomas, polímeros, nanopartículas o vectores virales, que contengan los miRNAs con expresión reducida y de esta forma restaurar sus niveles normales. Estos novedosos diseños todavía requieren de una evaluación más exhaustiva para que constituyan oportunidades terapéuticas para los pacientes con cáncer (20,21,25).

La capacidad de modular la expresión y actividad de copias de miRNA o antimiRNAs permite el desarrollo de nuevas terapias dirigidas contra el cáncer. La mayoría de estrategias que se están investigando están en fase preclínica.

- **MRX34**

MRX34 imita a miR-34, supresor tumoral en varios cánceres, en concreto en el cáncer colorrectal, aunque también está implicado en cáncer de pulmón, carcinoma hepatocelular, cáncer de ovario, etc. miRNA es la compañía biofarmacéutica que llevaba a cabo el ensayo clínico de Fase 1, aunque el estudio se tuvo que suspender en 2016 por efectos adversos graves. Se ha demostrado en numerosos estudios preclínicos su potencial como antitumoral en cáncer de hígado, próstata y pulmón. Se ha observado como hay una inhibición eficaz del crecimiento y de la expresión de algunas proteínas como MET y BCL-2. Además, en algunos modelos celulares resistentes a antitumorales, diseñando una estrategia de vectorización para inducir la expresión de este miRNA ha resultado ser muy eficaz. Por otra parte, se ha observado que combinando MRX34, let-7 y EGFR muestran efectos sinérgicos en la reducción del tamaño del tumor (21,25).

- **miR-200**

Otro miRNA que se ha estudiado y se encuentra en fase preclínica es miR-200. En ensayos con ratones con cáncer de pulmón a los que se les administra miR-200 sintético en DOPC (liposomas) ha incrementado la radiosensibilidad y supervivencia. Autores han demostrado que al administrarlo con ZEB1, miR-200c tiene como diana genes que codifican para proteínas que intervienen en respuesta al stress oxidativo, como peroxiredoxin 2 (PRDX2), NF-E2 y sestrin 1 (SESN1). Esto provoca un aumento de

especies reactivas de oxígeno (ROS) en células tumorales, provocando la apoptosis (23,24,25).

- ***miR-15/16***

La expresión ectópica de este cluster usando vectores para líneas celulares con leucemia provoca la reducción significativa del tumor (25).

- ***miR-10b***

Se han hecho estudios que demuestran la eficacia inhibiendo miR-10b usando ASOs (oligonucleótidos antisentido, nucleótidos complementarios para una secuencia específica de un gen, que tienen como objeto unirse al mRNA del mismo evitando la síntesis de la proteína para la que codificaba) en líneas celulares de cáncer de mama. Este antimRNA disminuye la capacidad de metástasis de algunos tumores (25).

miRNA COMO BIOMARCADORES

Como hemos visto a lo largo de este trabajo, los miRNAs poseen una acción reguladora en numerosos procesos (proliferación, angiogénesis, apoptosis...) en tumores, ejerciendo una función supresora u oncogénica.

Gracias al conocimiento de su papel en el desarrollo tumoral se ha planteado la posibilidad de su uso en el diagnóstico como biomarcadores e incluso para el conocimiento del pronóstico.

Su potencial como biomarcadores se debe a su fácil identificación en líquidos biológicos como sangre, saliva y LCR. Junto con su alta estabilidad por la unión a proteínas plasmáticas o complejos lipoproteicos, hace que sean biomarcadores sensibles y específicos. La detección temprana del cáncer incrementará significativamente la efectividad del tratamiento.

Se pueden asignar perfiles de miRNA a diversos tumores, sirviendo como "firmas". De este modo al detectarlos en líquidos biológicos, sería una forma eficaz de diagnóstico. (19,20)

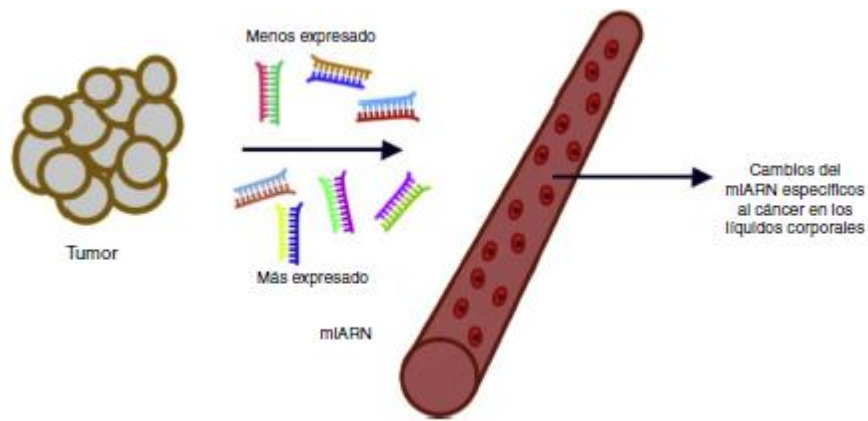


FIGURA 5 Los miRNA en el diagnóstico del cáncer. Se pueden detectar distintos tipos de miRNA que estén relacionados con algún cáncer concreto. *L.Tume, C.Cisneros, J.Sevillano, R.Pacheco-Tapia. Desregulación de microRNA: un enfoque terapéutico y diagnóstico. Gaceta de oncología mexicana. 2016;298-304.*

6. CONCLUSIONES

Los miRNA son importantes reguladores de la expresión génica que intervienen en multitud de procesos celulares, debido a esto tienen un papel fundamental en la aparición y progreso de distintos cánceres.

El conocimiento de posibles alteraciones en su expresión en células cancerosas ha abierto las puertas a un nuevo campo de investigación de la etiología y tratamiento de estas enfermedades.

Los estudios más recientes sugieren el rol fundamental de los miRNAs en el diseño de nuevas terapias, tanto como diana de nuevos fármacos, ya que están muy intrincados en los procesos celulares que controlan la progresión de los tumores, como para el descubrimiento de nuevas dianas.

Por otra parte, se ha descubierto su valor diagnóstico, debido a su especificidad y gran estabilidad, lo que abre una nueva ventana al diagnóstico de patologías de forma eficaz y rápida.

El reto del futuro será entender mejor la función oncogénica o supresora de un mismo miRNA en varios cánceres y describir mejor las rutas celulares en las que están implicados.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Lee R., Feinbaum R, Ambros V. A short history of a short RNA. Cell 2004; 116: S89-92
2. Pabón- Martínez V. MicroARNs: una visión molecular. 2011;289-97.
3. Lin S and Gregory RI. MicroRNA biogenesis pathways in cancer. Nature. Junio de 2015;321-33.
4. G.Pépin and M.P.Gantier. microRNA decay: Redefining microRNA Regulatory Activity. Benthan Science. 2016;167-74.
5. Reddy KB. microRNA (miRNA) in cancer. Cancer cell international. 2015.
6. Tang J, Ahmad A, Sarkar FH. The role of microRNAs in breast cancer migration, invasion and metastasis. International Journal of molecular science. 2018.
7. Croce, C.M. Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer. Nat. Rev. Genet. 2009, 10, 704–714.
8. He L, Thomson JM, Hemann MT, Hernando-Monge E, Mu D, Goodson S, et al. A microRNA polycistron as a potential human oncogene. Nature. 2005;435:828-33.
9. Krijger I, Mekenkamp L, Punt C and Nagtegaal I. MicroRNAs in colorectal cancer metastasis. Journal of Pathology. 2011;438-44.
10. Guo X, Wu Y, Hartley R.S. MicroRNA-125a represses cell growth by targeting HuR in breast cancer. RNA Biol. 2009, 6, 575–583.
11. Gulyaeva FL and Kushlinskly NE. Regulatory mechanism of microRNA expression. Journal of translational Medicine. 2016.
12. Pekarsky Y, Balatti V, Croce CM. BCL2 and miR-15/16: from gene discovery to treatment. Cell Death And Differentiation. 6 de octubre de 2017;25:21.
13. Pekarsky Y, Croce CM. Role of miR-15/16 in CLL. 2015
14. Shana L, Jib Q, Chenga G, Xia J, Liu D, Wua C. Diagnostic value of circulating miR-21 for colorectal cancer: A meta-analysis. Cancer biomarkers. 2015;
15. Concepcion C, Bonetti C, PhD, and Ventura A. The MicroRNA-17-92 Family of MicroRNA Clusters in Development and Disease. Cancer Journal. 2016;262-7.

16. Guo, X, Wu, Y, Hartley, R.S. MicroRNA-125a represses cell growth by targeting HuR in breast cancer. *RNA Biol.* 2009, 6, 575–583.
17. Soifer HS, Rossi JJ and PålSætrum. MicroRNAs in Disease and Potential Therapeutic Applications. The American Society of Gene Therapy. 2007.
18. He L, Thomson JM, Hemann M, Hernando-Monge E, Mu D, Goodson S, Powers S, Cordon-Cardo C, Lowe S, Hannon G and Hammond S. A microRNA polycistron as a potential human oncogene. *Nature.* 2005.
19. Hayes J, Peruzzi PP, and Lawler S. MicroRNAs in cancer: biomarkers, functions and therapy. *CellPress.* 2014;460-469.
20. Wu Q, Sheng X, Zhang N, Yang M, Wang F. Role of microRNAs in the resistance of colorectal cancer to chemoradiotherapy. *Molecular and clinical oncology.* 2018;528-32.
21. Tume L, Cisneros C, Sevillano J, Pacheco-Tapia R. Desregulación de microRNA: un enfoque terapéutico y diagnóstico. *Gaceta de oncología mexicana.* 2016;298-304.
22. CatelaIvkovic T, Voss, G. microRNAs as cancer therapeutics: A step closer to clinical application. *Cancer Letters.* 2017.
23. Beg MS, Brenner AJ, Sachdev J, Borad M, Kang YK, Stoudemire J, Smith S, Bader AG, Kim S, Hong DS. Phase I study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, administered twice weekly in patients with advanced solid tumors. *Invest new drugs.* 2016;180-188.
24. Forero-Forero, JV; González-Teshima, L; Cabal-Herrera,AM; Ramírez-Cheyne,J; Castillo-Giraldo, A. Surgimiento de los micro-RNA como biomarcadores potenciales en diversas enfermedades Iatreia, vol. 29, núm. 3, julio-septiembre, 2016, pp. 323-333.
25. Soifer HS, Rossi JJ, Saetrom P. MicroRNAs in disease and potential therapeutic applications. *MolTher.* 2007;15:2070-9.
26. Casalini, P.; Iorio, M.V. MicroRNAs and future therapeutic applications in cancer. *J. Buon.* 2009, 14, S17–S22.
27. Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2017;16:203.

