



Papel de los ARNs no codificantes en el desarrollo de enfermedades hepáticas

Autor: Federico Yus Ezquerro

Convocatoria: Junio 2020

Introducción

Se conoce como RNA no codificante a las moléculas que han sido transcritas a partir de DNA pero que no tienen potencial para codificar proteínas. Son alrededor del 90% del RNA total, por lo que equivalen a la gran mayoría de este y durante décadas han sido consideradas como no funcionales. Los microRNA (miRNA) son pequeñas moléculas de entre 18-25 nucleótidos de RNA endógeno que no tiene capacidad codificante. Son los principales protagonistas de la regulación negativa postranscripcional regulando el 60% de los genes que codifican para proteínas. Su mecanismo de acción se basa en impedir la actividad de la maquinaria traduccional y en la degradación del RNAm principalmente. Debido a la capacidad de modular la expresión de genes se han relacionado estrechamente con enfermedades, y muy particularmente con el cáncer.

Objetivos

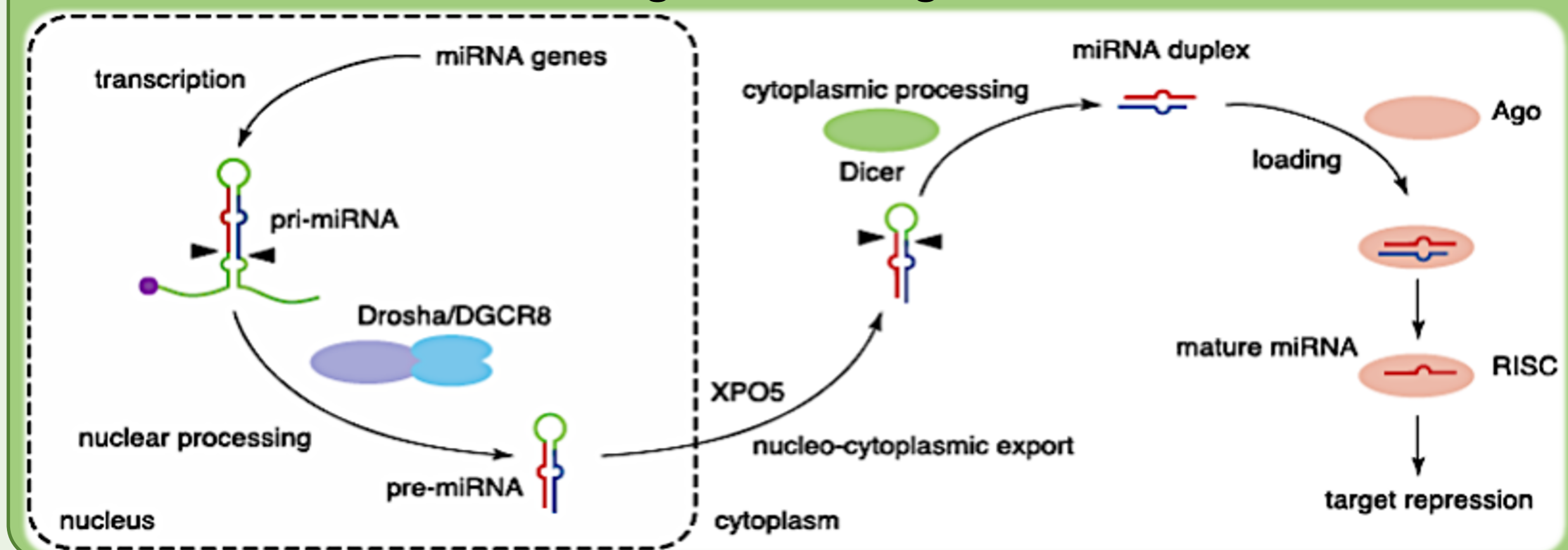
Analizar el papel del ARN no codificante, más concretamente los microRNA en el desarrollo y progresión del hepatocarcinoma celular (HCC).
Estudiar las aplicaciones clínicas de los microRNA en el diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma celular.

Material y métodos



Resultados y discusión

Biogénesis endógena



Establecimiento y desarrollo del cáncer mediado por miRNAs

miR-503

- Supresor de tumores.
- Regulado a la baja en tejidos cancerígenos.
- Provoca arresto del ciclo celular en la fase G1/S.
- *Dianas*: Gen que codifica para la ciclina D3, el factor de transcripción E2F3 y CDK6.

miR-377

- Supresor de tumores
- Presenta niveles disminuidos en HCC.
- *Diana*: gen que codifica para la proteína anti-apoptótica Bcl-xL. Se encuentra sobreexpresada en un tercio de los cánceres humanos.
- Potencial diana terapéutica.

Papel de los miRNA en la progresión metastásica

Se trata de la principal causa de muerte de enfermos con cáncer. Está mediada por distintos mecanismos y uno de ellos es la transición epitelio-mesénquima (EMT). Se trata de un proceso natural en el que las células epiteliales adquieren características mesenquimales. Durante este proceso, disminuye la expresión de marcadores epiteliales como la E-Cadherina y aumentan los marcadores mesenquimales como N-Cadherina, vimentina o fibronectina.

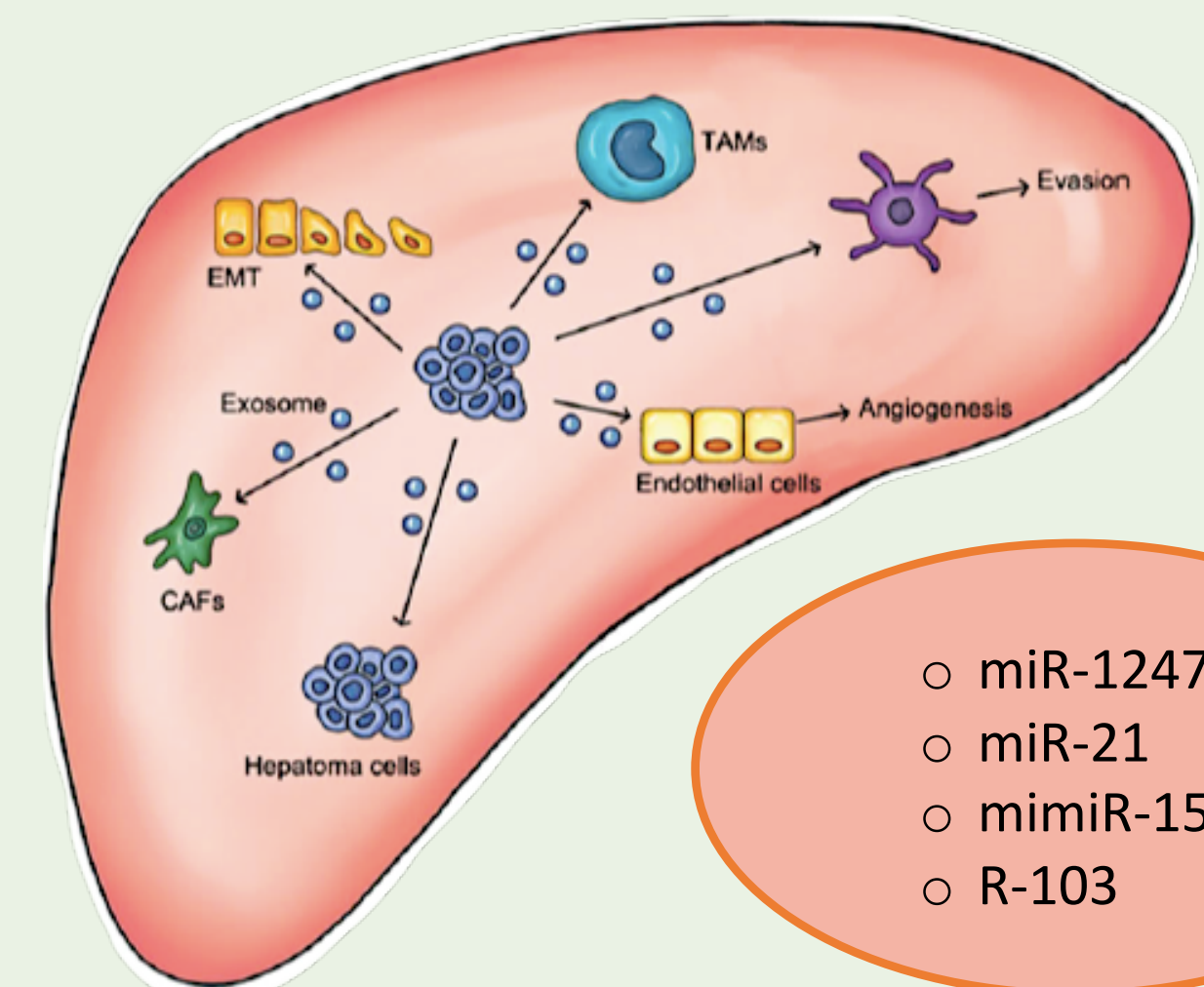
miR-122

- MicroRNA más abundante del hígado, representa el 70% del total de los mimos. Implicado en la mayoría de procesos fisiológicos y patológicos que ocurren en este órgano.
- Es considerado un supresor de tumores.
- Regula la EMT bloqueando la vía RhoA/Rock, encargada de la reorganización del citoesqueleto.

miR-148a

- Se encuentra a niveles bajos en tejidos de hepatocarcinoma. Además, presenta niveles todavía más bajos en metastásicos respecto a no metastásicos.
- *Diana*: receptor de tirosina quinasa Met. Encargado de la transducción de señales que estimula la expresión de genes epiteliales, como por ejemplo el de E-Cadherina.

MicroRNAs exosomales como mediadores clave de la enfermedad



- miR-1247-3p
- miR-21
- miR-155
- R-103

Aplicaciones diagnósticas de los miRNA

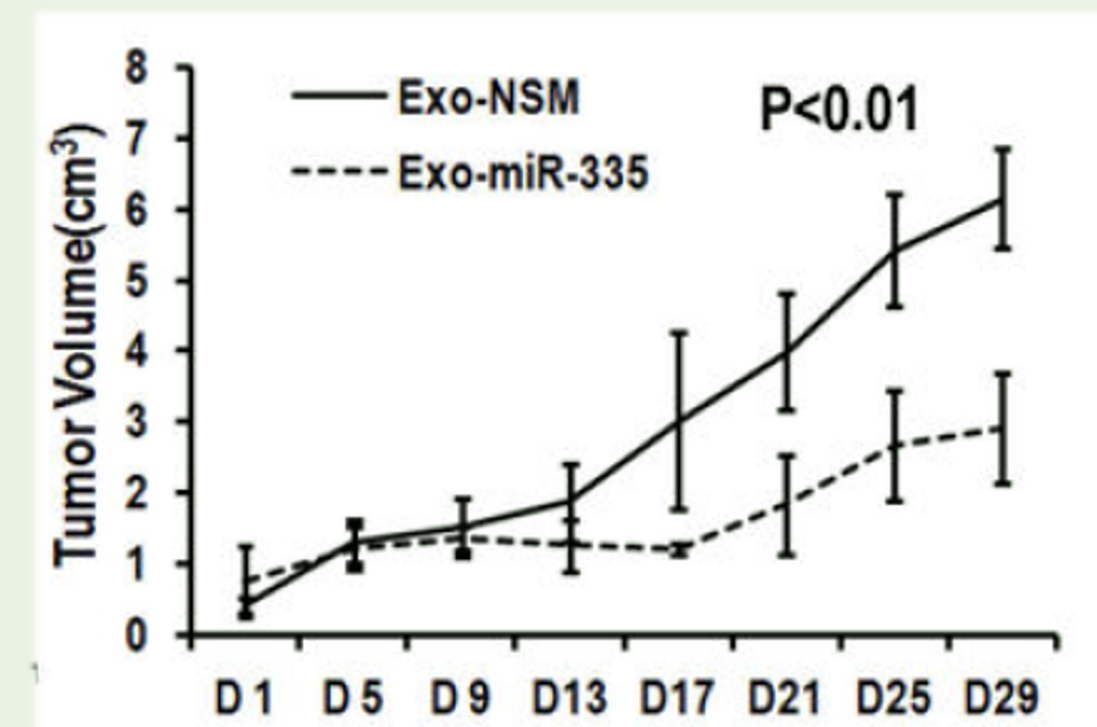
- El cáncer de hígado es el sexto más diagnosticado del mundo y el cuarto con mayor mortalidad. Además, solo el 18% de los diagnosticados tiene una esperanza de vida mayor a cinco años.
- Método diagnóstico actual: AFP, técnicas de imagen o biopsias histopatológicas.
- Los microRNAs podrían convertirse en marcadores circulantes de enfermedades gracias a técnicas de biopsias líquidas de fluidos fisiológicos.
- Pueden utilizarse solos, en combinación con otras pruebas diagnósticas o con más miRNAs. La combinación de miR-21, miR-96 y miR122 tiene un valor de AUC de 0.996 para diferenciar sujetos sanos de enfermos con HCC, con una sensibilidad del 96% y una especificidad de 98%.
- Los microRNA pueden aportar también valor pronóstico de la enfermedad. Un ejemplo es el caso de miR-125b.

Aplicaciones terapéuticas de los miRNA

Pueden utilizarse como coadyuvantes en tratamientos, siendo útiles aumentando la sensibilidad de los tumores a fármacos como el sorafenib o el 5-FU. Este es el caso de miR-122.

O pueden emplearse como protagonistas del tratamiento, como el ejemplo de miR-335-5p.

! Limitaciones !



Conclusión

Pese a que la enfermedad del cáncer es predominantemente una patología con etiología multifactorial, queda demostrado que los microRNA tienen una importancia esencial en el desarrollo, implantación y progresión de esta.

La utilización de los microRNA con aplicaciones terapéuticas en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de hígado presenta un perfil prometedor, pese a que plantea unas limitaciones claras. Además, se debe evaluar el coste/efectividad de estos nuevos métodos con respecto a los establecidos actualmente en la clínica de esta patología.

Bibliografía

Artículos científicos de mayor relevancia empleados en este trabajo:

- Wang S, Yang Y, Sun L, Qiao G, Song Y, Liu B. Exosomal MicroRNAs as Liquid Biopsy Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma. *OncoTargets Ther.*
- Tang S, Yu S, Cheng J, Zhang Y, Huang X. The versatile roles and clinical implications of exosomal mRNAs and microRNAs in cancer. *Int J Biol Markers.*
- Qu J, Yang J, Chen M, Cui L, Wang T, Gao W, et al. MicroRNA-21 as a diagnostic marker for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis.
- Sasaki R, Kanda T, Yokosuka O, Kato N, Matsuoka S, Moriyama M. Exosomes and Hepatocellular Carcinoma: From Bench to Bedside.

Para consultar la bibliografía completa utilice el código.

