

ALTERACIONES DE LOS miRNA RELACIONADOS CON ENFERMEDADES HUMANAS

M^a José Lara – Facultad de Farmacia - UCM

1) INTRODUCCIÓN

Los microRNA (miRNA) son RNA de pequeño tamaño (22 nucleótidos), cuya función, 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. El descubrimiento de estos ha permitido el desarrollo de alternativas de estudio, diagnóstico y tratamiento de numerosas enfermedades, entre ellas el cáncer. Los **miRNAs modulan las vías oncogénicas y supresoras de tumores** ya que el 50% de los genes de miRNAs están localizados en regiones cromosómicas frágiles. 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.

2) OBJETIVOS

Revisión bibliográfica de los miRNA; procesamiento y biogénesis.

Exponer algunas alteraciones en su expresión que desencadenen en cáncer.

Mostrar su utilidad como biomarcadores y futuras dianas terapéuticas.

3) METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica de distintos artículos en las siguientes bases de datos y revistas científicas:



4) DISCUSIÓN

1) TRANSCRIPCIÓN

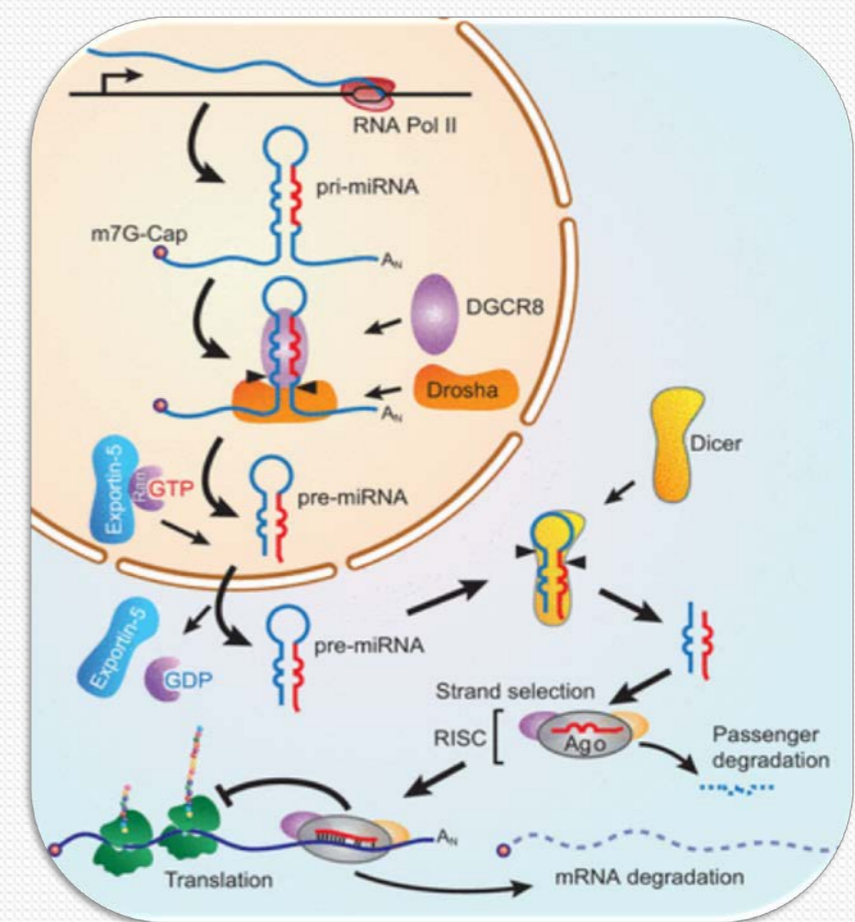
- Transcripción del gen para ese miRNA en un RNA transcrito llamado **pri-miRNA**, llevado a cabo por una RNA pol II. Posteriormente, estos pri-miRNA son procesados en el núcleo por un microprocesador formado por **Drosha** y **DGCR8** (DiGeorge syndrome critical region gene 8) para generar un precursor 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) PRE-miRNA CLEAVAGE

- Los pre-microRNAs son exportados del núcleo al citoplasma a través de **exportina 5'** (XPO 5).
- Los pre-microRNA son reconocidos por el complejo de procesamiento formado por **DICER**, **TRBP** (proteína de unión a RNA en respuesta a la trans-activación) y **PRKAR** (proteín-quinasa activadora dependiente de RNA inducible por interferón). En este proceso, Dicer corta el pre-microRNA cerca del bucle terminal generando un duplex de microRNA maduro de aproximadamente 22 nucleótidos
- A continuación, se ensambla a la proteína **Argonata 2**, formando el complejo silenciador inducido por miRNA, **miRISC** (miRNA- Induced Silencing Complex) junto con la proteína **GW182**. 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.

3) ACOPLAMIENTO mi-RNA-mRNA

- El acoplamiento del miRNA al mRNA correspondiente se lleva a cabo mediante la región 3' UTR del 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).



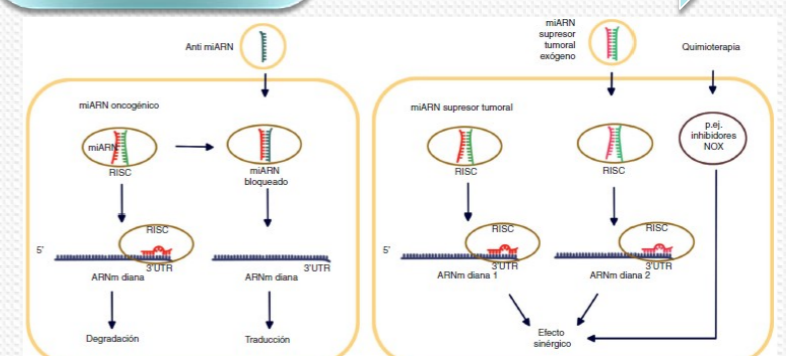
miRNA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

ANTI-miRNAs

- Silenciamiento de genes sobreexpresados
- Síntesis de OMA (oligonucleótidos modificados).

miRNAs sintéticos

- Imitan a los miRNAs para elevar su expresión en tejidos
- MRX 34, actúa como supresor tumoral en algunos cánceres.



IMPORTANCIA DE LOS miRNA EN EL CÁNCER

LEUCEMIA LINFOCITICA CRÓNICA	CÁNCER COLORRECTAL	CÁNCER DE MAMA
<ul style="list-style-type: none"> -1/3 de todos los casos diagnosticados de leucemia -Pérdida de material genético en la región 13q14 muy frecuente en pacientes que padecen LLC. -En esta región se encuentra el cluster miR 15/16. -BCL-2 es uno de los oncogenes sobreexpresados en este tipo de leucemia, estando regulado por miR 15/16. -Por tanto, es la sobreexpresión de BCL-2 junto con la disminución de la expresión de este cluster una de las causas de la aparición de LLC. 	<ul style="list-style-type: none"> -Según SEOM, es uno de los cánceres con mayor tasa de mortalidad. -El cluster formado por miR-17, miR-18^a, miR-19^a, miR-20^a, miR-19b-1, miR-92^a regula al gen c-Myc. -c-Myc es un factor de transcripción que participa en la regulación del ciclo celular, proliferación y apoptosis estando alterado en células con mayor tasa de proliferación. -miR17-92 aumenta la expresión de c-Myc y la angiogénesis mediante represión de los factores antiangiogénicos TSP-1 y CTFG. 	<ul style="list-style-type: none"> -Transición epitelio mesenquimal (EMTs), proceso celular típico en metástasis, está regulado mayoritariamente por miR-200. -miR-200 tiene como diana marcadores moleculares específicos de EMT, ZEB1 y ZEB2, suprimiendo su expresión. -HuR es un regulador posttranscripcional sobreexpresado en estos tumores. -miR-125^a reprime la traslocación de HuR, suprimiendo así el crecimiento celular, reduciendo la migración y proliferación del tumor.
<p>miR 15/16 ↓ BCL-2</p>		<p>HuR ↓ miR-125 a</p>

5) CONCLUSIONES

- Son importantes reguladores de la expresión génica e 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.

- Rol fundamental en el diseño de nuevas terapias, ya que están muy intrincados en los procesos celulares que controlan la progresión de los tumores.

- Gran valor diagnóstico.

miRNA COMO BIOMARCADORES

- Uso diagnóstico debido a su fácil identificación en líquidos biológicos.
- Alta estabilidad por la unión a proteínas plasmáticas.
- Se pueden asignar perfiles de miRNA a diversos tumores, sirviendo como "firmas".

¡BIOMARCADORES SENSIBLES Y ESPECÍFICOS!

