



ALTERACIONES EN LA EXPRESIÓN DE miRNAs COMO CAUSANTES DE ENFERMEDADES HUMANAS

PATRICIA PÉREZ ISLA
Facultad de Farmacia, UCM.

TRABAJO DE FIN DE GRADO CURSO 2017-2018.

INTRODUCCIÓN

Los microARN (miARN) se definen como una clase de pequeñas moléculas RNA pequeño no codificante, de 18 a 22 nucleótidos de longitud y juegan un papel regulador clave en la expresión génica en el nivel postranscripcional tanto en animales como en plantas. Uno de los **mecanismos** a través del cual los miRNAs regulan la expresión génica **implica la interacción y modificación postranscripcional de los ARN mensajeros intracelulares complementarios pudiendo inducir silenciamiento de los mismos.** En esta revisión se muestra la compleja regulación multinivel de la expresión de miARN y detalla algunos esfuerzos actuales para encauzar estos mecanismos como una herramienta en la investigación y como posible terapia de diversas enfermedades, concretamente, sobre el posible **diagnóstico y tratamiento del infarto y fallo cardiaco mediante la utilización de miRNA.**

MATERIALES Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica de diversos artículos obtenidos en **PubMed, Scielo, Medscape, Science Direct y Google Académico**, entre otras, los cuales presentan una antigüedad no superior a los 8 años desde 2018.

OBJETIVOS

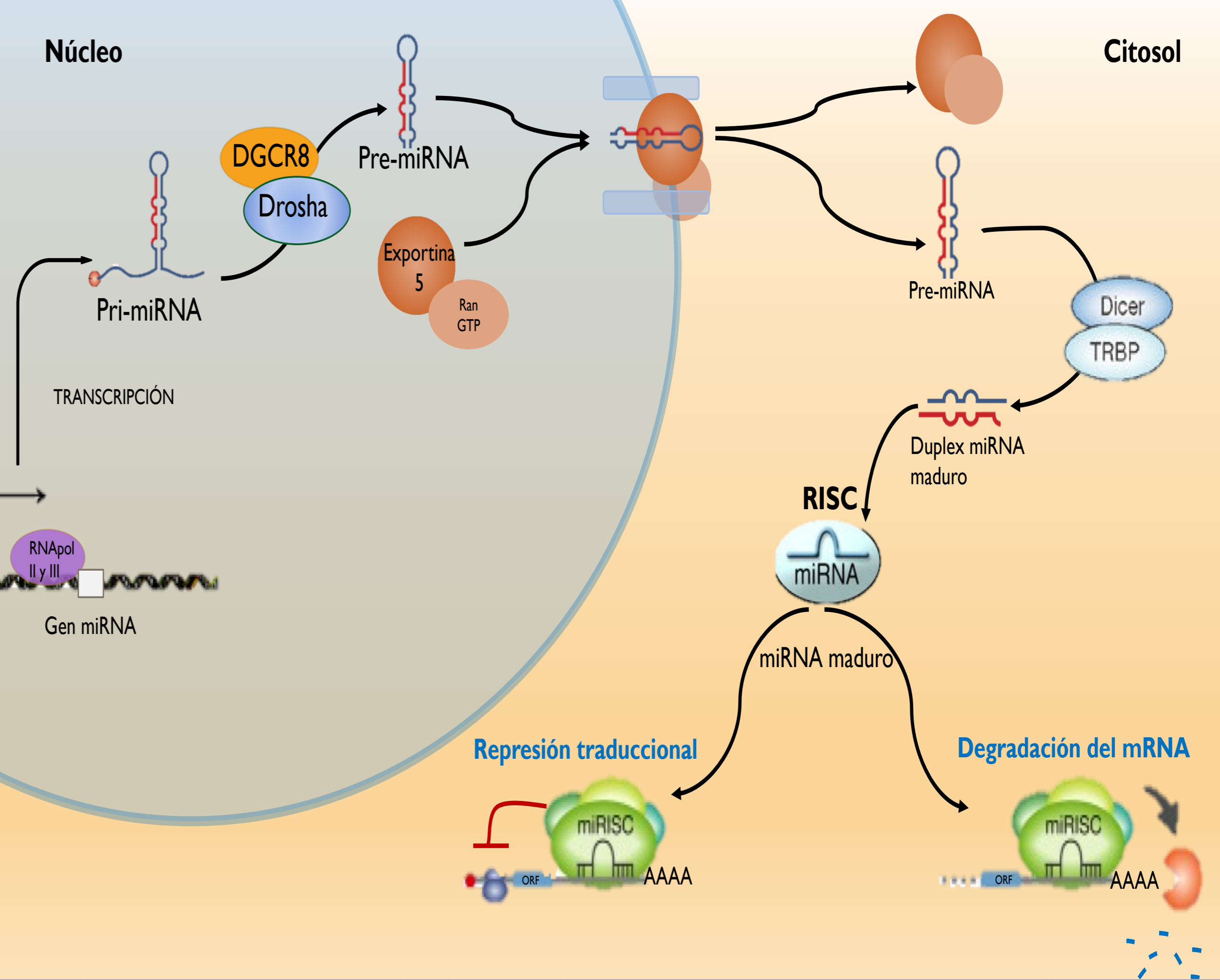
Revisión de los procesos a nivel molecular que se producen tanto en el proceso de silenciamiento de genes como una regulación de los mismos, haciendo hincapié en la utilización de miRNA como herramienta de diagnóstico y tratamiento de enfermedades

Funciones de miRNA en humanos



FUNCIONES en Insuf. cardiaca e ictus.	miRNA implicadps
Función anti-angiogénica	miR-17-92, miR-126, miR-24, miR-214, miR-34
Efecto antiangiogénico	miR-210
Efectos anti-hipertrofos	miR-1, miR-133, miR-378, miR-185, miR-155
Pro-hipertrofia cardiaca	Familia miR-208, miR-212/132, miR-23, miR-199, miR206
Antifibróticos	miR-29, miR-133, miR-26a, miR-24, miR-19a-3p/19b-3p, miR-101a
Profibrogénico	miR-21, miR-15 miR-1.
Inductores de apoptosis cardiomiocito	miR-133, miR-21, miR-30 family, miR-138, miR-499 and miR-181c
Efecto antiapoptótico	miR-28

Biogénesis de miRNA

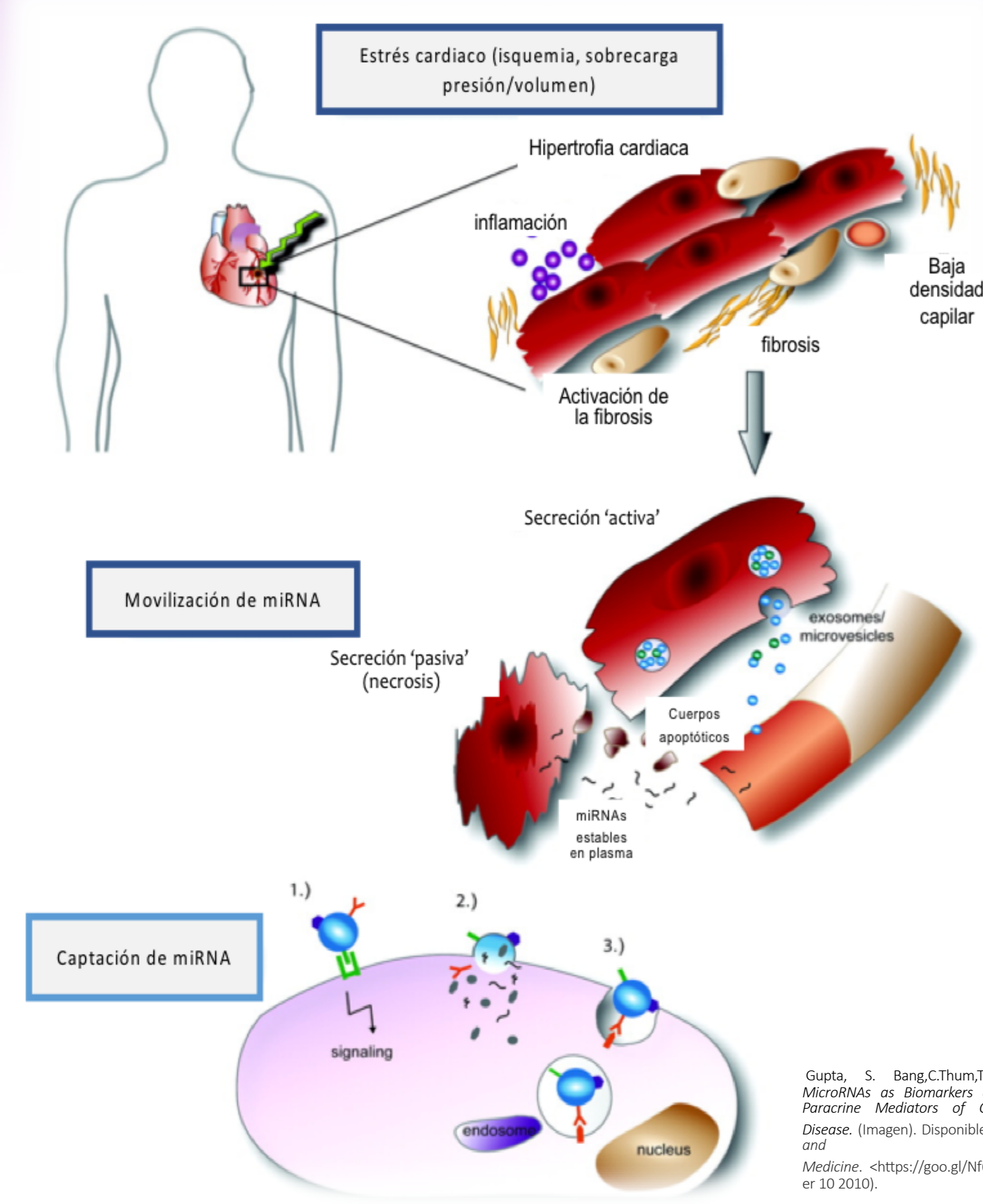


RESULTADOS Y DISCUSIÓN

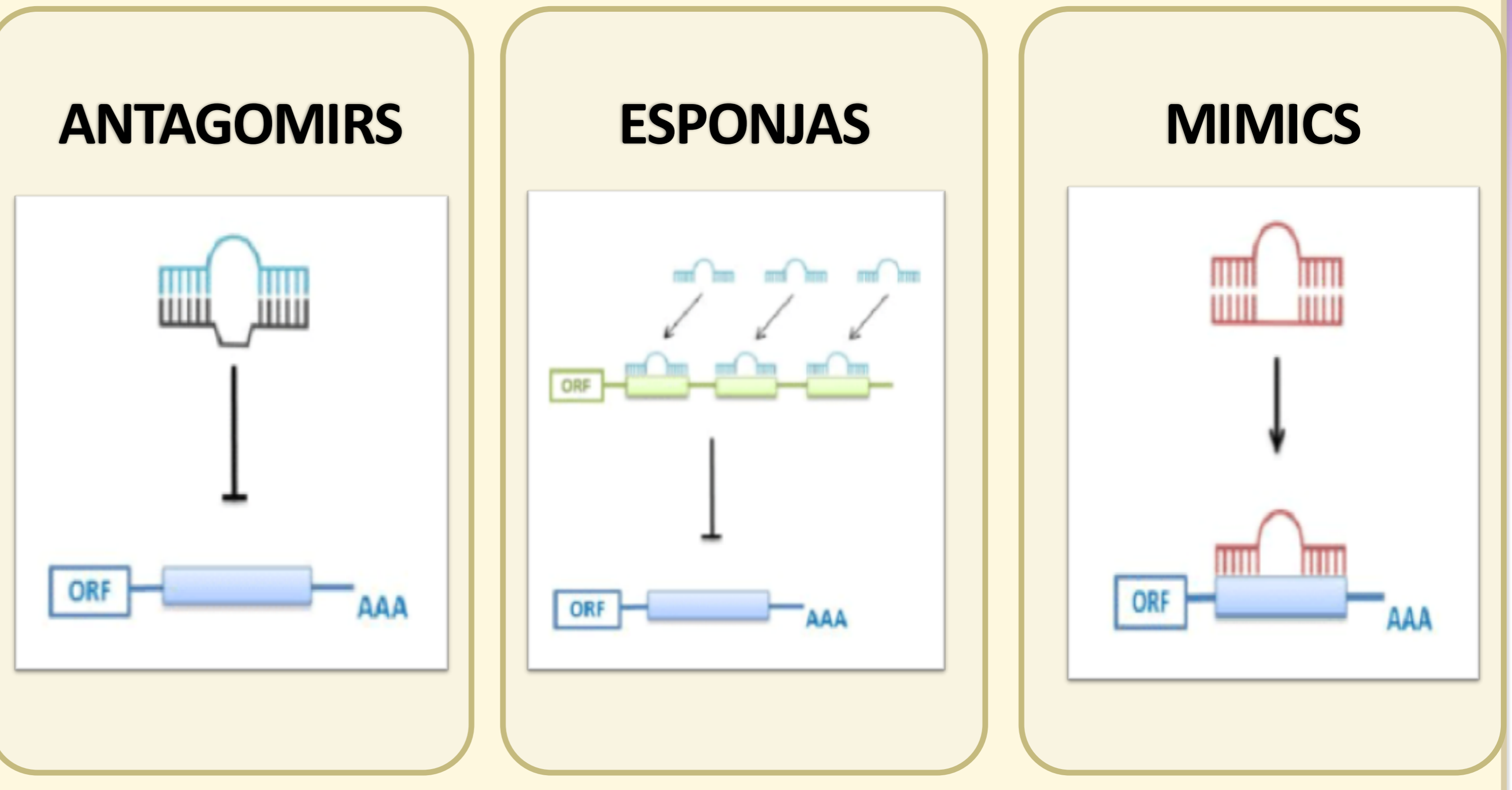
Aplicación en Insuficiencia cardiaca e ictus

Biomarcadores en diagnóstico

La detección de miRNAs circulantes en suero / plasma sugiere que los miRNA pueden cumplir funciones biológicas fuera de la célula y servir como biomarcadores potenciales para enfermedades. Los miRNA circulantes se han mostrado como biomarcadores en diversas enfermedades, incluido el cáncer. Se han encontrado concentraciones alteradas de miARN en pacientes con diversas enfermedades cardiovasculares.

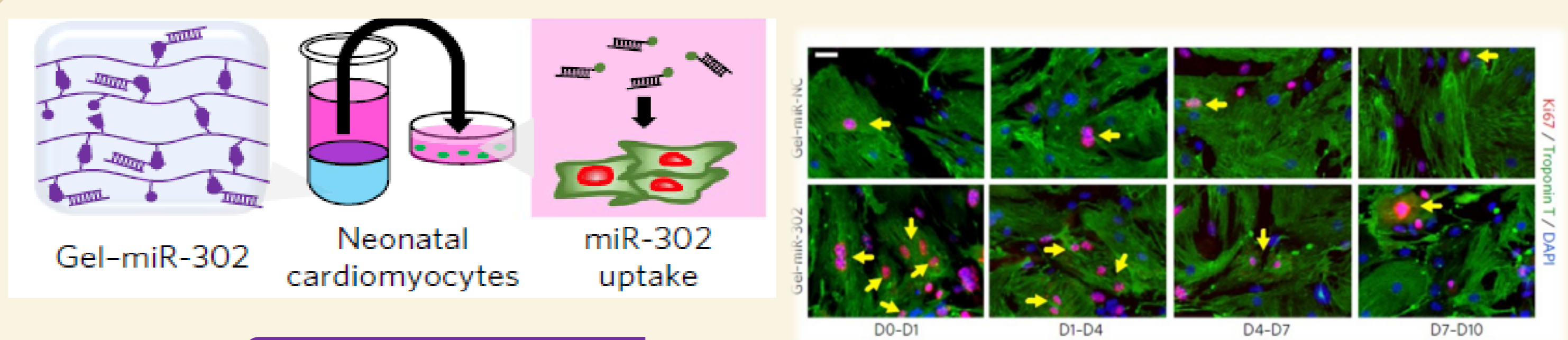


Estrategias terapéuticas



HIDROGEL INYECTABLE

Gel inyectable que libera lentamente microRNAs en el tejido dañado tras un ataque al corazón y favorece la proliferación de los cardiomiocitos. Única inyección de hidrogel con miR-302 en el corazón de ratones induce la proliferación y regeneración de cardiomiocitos durante dos semanas.



CONCLUSIONES

los factores generales involucrados en la síntesis y procesamiento de miRNA han sido dilucidados. Sin embargo, continúan surgiendo excepciones a la vía de biogénesis de miRNA, que deben ser estudiados para un mejor conocimiento de las vías de señalización celular en distintas enfermedades. Estudios recientes proveen de evidencia clara de que miRNA modulan funciones cardiacas muy diversas y en otros tipos de células. La utilización de miRNA en la enfermedad cardiovascular es un campo emergente, se deben seguir identificando dianas genéticas y vías de señalización que dan lugar a la hipertrofia cardiaca. Sin embargo, proveen de nuevas estrategias terapéuticas para numerosas enfermedades cuya investigación es necesaria. Como obstáculos que pueden presentar los posibles tratamientos con miRNA se encuentra la necesidad de especificidad en la diana y la mejora de los sistemas de liberación.

BIBLIOGRAFÍA

- Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. Nat Rev Mol Cell Biol. 2014 Aug;15(8):509-24. [PubMed].
- Wong LL, Wang, J, Oi Wah, Liew, Mark Richards, A, Yei-Tsung, C. MicroRNA and Heart Failure. Int J Mol Sci. 2016 Apr; 17(4): 502.
- Hongjiang, W, Jun, C. The role of microRNAs in heart failure. Biochimica et biophysica acta, 1863 (8) 2019-2030.
- Krutzfeldt, J., et al. 2005. Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs'. Nature. 438:685-689.
- Leo L. Wang, Ying Liu, Jennifer J. Chung, Tao Wang, Ann C. Gaffey, Minmin Lu, et al. Sustained miRNA delivery from an injectable hydrogel promotes cardiomyocyte proliferation and functional regeneration after ischaemic injury. Nature Biomedical Engineering. 1, 983-992

