



# PAPEL DE LOS ARNs NO CODIFICANTES EN EL DESARROLLO DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS

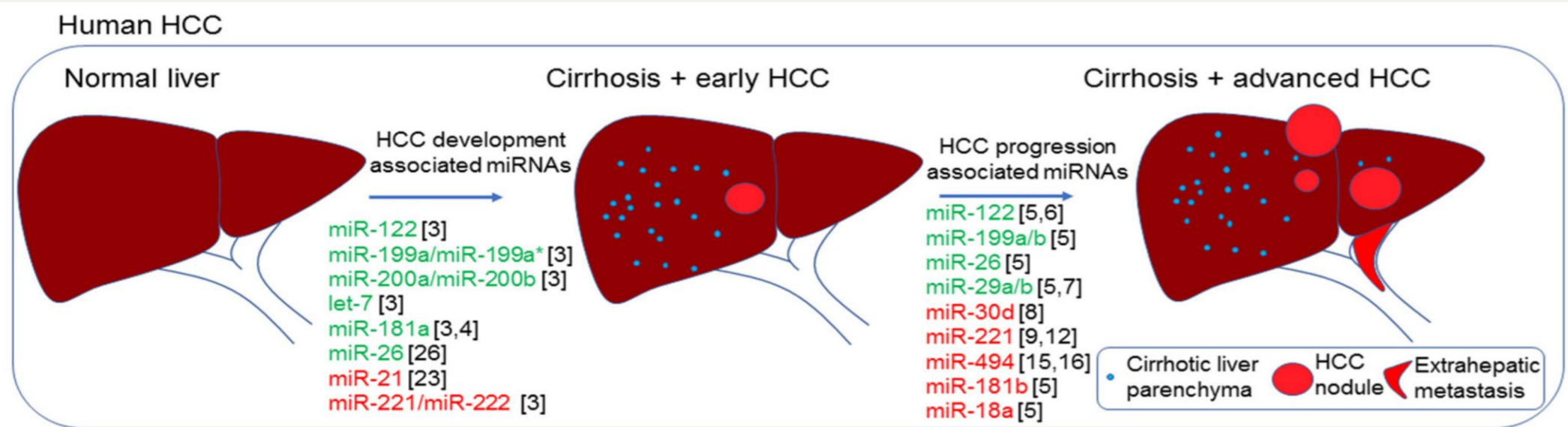
**SANDRA RIVERA CORDERO**

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular  
Universidad Complutense de Madrid, España



## INTRODUCCIÓN

Los miRNAs son pequeños fragmentos de RNA no codificante que regulan negativamente la expresión génica a nivel postranscripcional, y su desregulación va a estar implicada en numerosas patologías. Diversos estudios demuestran que los miRNAs controlan la expresión de al menos el 60% de los genes que codifican proteínas, y que aproximadamente el 70% de estos miRNAs fueron descubiertos en el hígado.



## OBJETIVOS

Conocer la vía de síntesis de los miRNAs, sus mecanismos de acción y su implicación en la fisiopatología del CHC (Carcinoma Hepatocelular) para su uso como nuevos biomarcadores y estrategias terapéuticas.



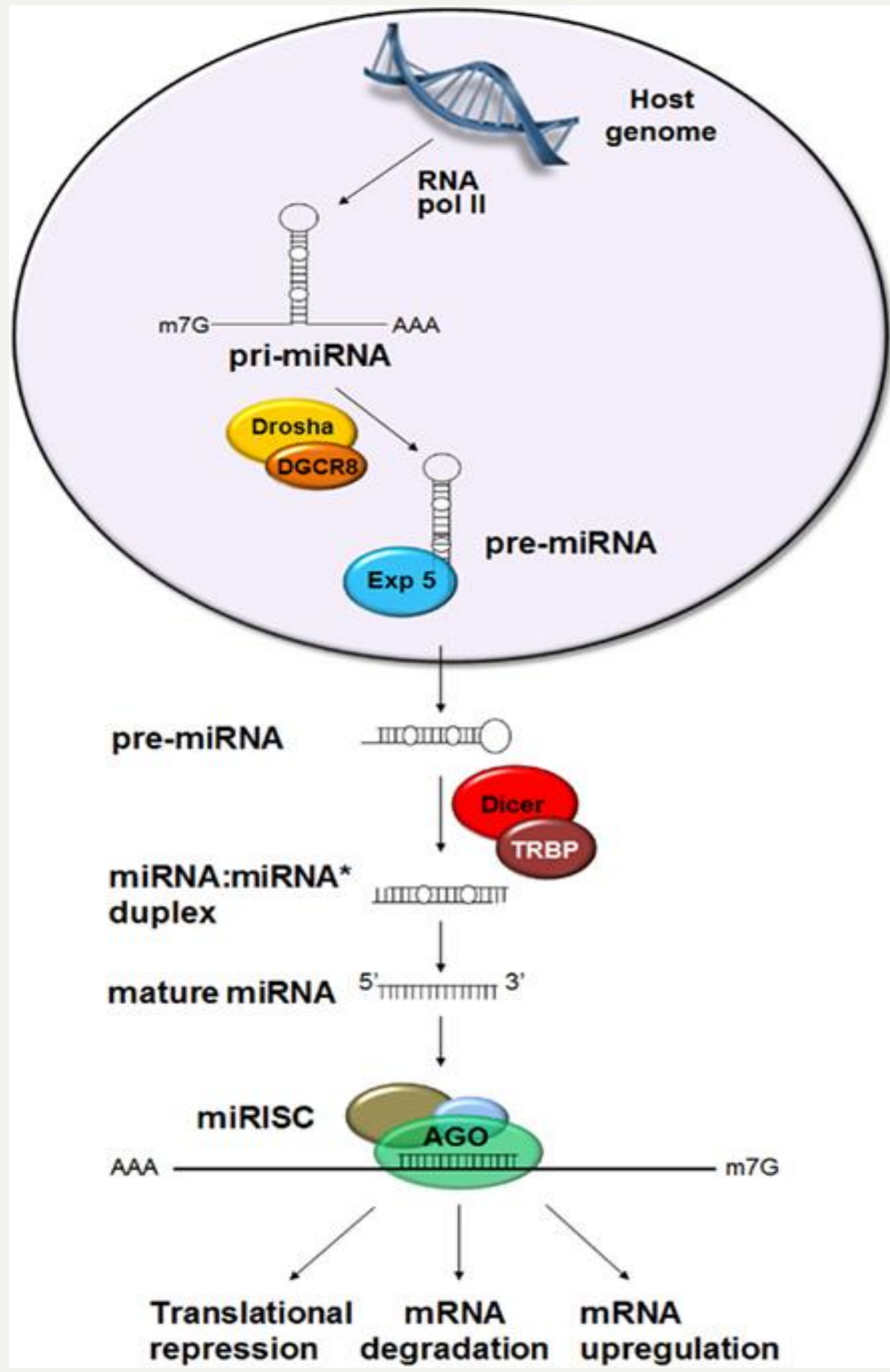
## MATERIAL Y MÉTODOS

- ❖ Búsqueda bibliográfica en bases de datos Pubmed y SciELO.
- ❖ Términos de búsqueda: miRNA, liver cancer, treatment, biomarkers y cada uno de los miRNA que se describen en el presente trabajo.
- ❖ Se han seleccionado publicaciones escritas en inglés y español.



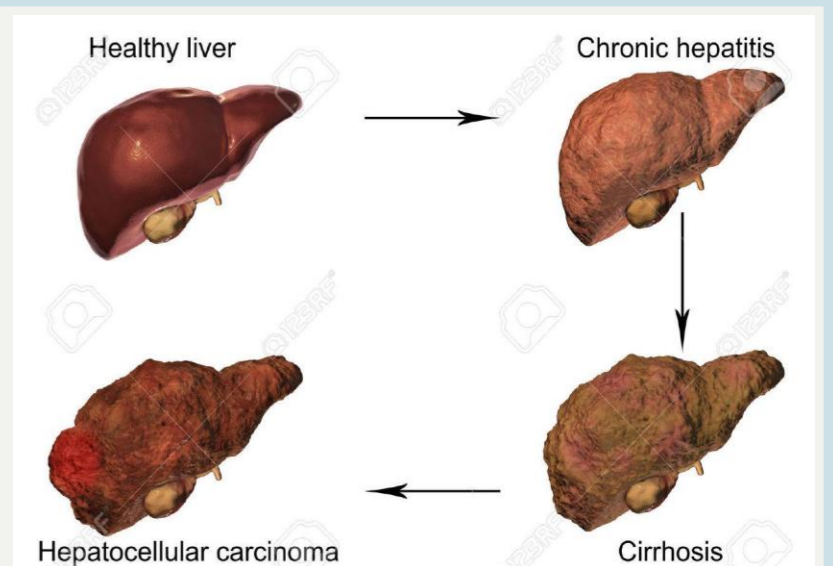
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### BIOGÉNESIS miRNAs



### CARCINOMA HEPATOCELULAR

1. Anormalidades genéticas y congénitas
  - Pérdida de control del ciclo celular
  - Pérdida de la senescencia
  - Desregulación de la apoptosis
2. Mecanismos moleculares
  - Inflamación hepática y hepatocarcinogénesis
3. Eventos genéticos y epigenéticos en CHC
  - Inestabilidad cromosómica
  - miRNAs circulantes

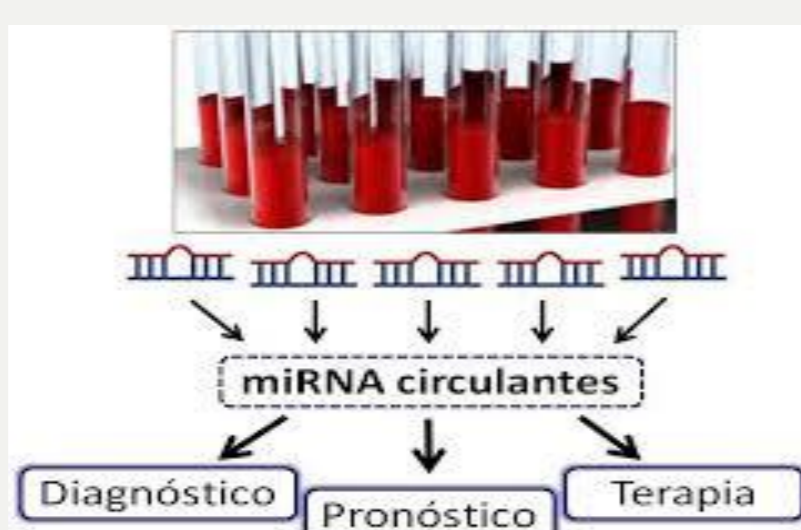


### miRNAs EN CARCINOMA HEPATOCELULAR

miRNA	Expresión	Diana	Función
miR-21	↓	PTEN/Akt, PDCD4/AP-1, Smad7/Smad2/Smad3/NOX4, Spry1/ERK/NF-kβ	Antiapoptosis. Promueve la metástasis y la invasión celular
miR-221/222	↓	P27, p53, p53, BMF, DDIT4, c-kit, ERα, citoquina 3, HDAC6, AdipR1	Antiapoptosis, metástasis y crecimiento tumoral
miR-122	↑	Wnt/β-catenina, ciclina G1, VHB, SRF, PTTG1, ADAM10	Inhibe la replicación vírica, la proliferación celular y sensibiliza las células para la quimioterapia
miR-199	↑	Cadherina E, ciclina D, XBP1	Inhibe la proliferación celular y la tumorigénesis
Let-7	↑	C-Myc, p16, ciclina D2, Bclx, RAS, JAK/STAT3, CDK6	Inhibe el crecimiento celular y la progresión tumoral

### miRNAs COMO NUEVOS BIOMARCADORES EN CHC

- ❖ Tienen elevada estabilidad en fluidos corporales
- ❖ Elevada sensibilidad y especificidad
- ❖ El perfil de miRNAs se asocia con la TNM, el grado de invasión tumoral y la recurrencia
- ❖ Utilizar combinación de varios miRNAs para simplificar la interpretación de resultados
- ❖ La falta de armonización en los métodos de toma de muestras y procesamiento de los datos ocasiona ligeras diferencias entre los diversos estudios



### TRATAMIENTO CON miRNAs

Tratamiento	miRNA	Oncogen (OG)/ Oncosupresor (OS)	Diana	Efecto
LNA-anti-miR-21	miR-21	OG	PTEN, RECK, PDCD4	Disminuye tumorigénesis
Exosomas enriquecidos con miR-335-5p	miR-335-5p	OS	—	Apoptosis tumoral
MRX34	miR-34	OS	—	Revierte tumorigénesis
MiReven	miR-7	OS	PI3K	Reduce tamaño tumor



## CONCLUSIÓN

- ❖ Aunque se sabe que los miRNAs están implicados en el inicio y desarrollo del CHC aún faltan estudios que permitan esclarecer las vías por las que actúan.
- ❖ Se necesita más investigación para validar el uso de miRNAs como biomarcadores de diagnóstico, así como, trabajos que profundicen en su utilidad como nuevas dianas terapéuticas del CHC.



## BIBLIOGRAFÍA

- Treiber T, Treiber N, Meister G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. Nat Rev Mol Cell Biol. 2019;20(1):5-20.
- Fornari F, Gramantieri L, Callegari E, Shankariah RC, Piscaglia F, Negrini M, et al. MicroRNAs in animal models of HCC. Cancers (Basel). 2019;11(12):1906.
- Ye D, Zhang T, Lou G, Liu Y. Role of miR-223 in the pathophysiology of liver diseases. Exp Mol Med. 2018;50(9):128.
- Alonso M, Rodrigues P, Simão A, Castro R. Circulating microRNAs as Potential Biomarkers in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. J Clin Med. 2016;5(3):30.
- Singh AK, Kumar R, Pandey AK. Hepatocellular Carcinoma: Causes, Mechanism of Progression and Biomarkers. Curr Chem Genomics Transl Med. 2018;12(1):9-26.
- Salloum-Asfar S, Arroyo-Rodríguez AB. microRNAs circulantes: ¿Nuevos biomarcadores en cáncer? Cent Reg Hemodonación, Univ Murcia. 2013;1-7.
- Asgari S. Role of microRNAs in insect host - microorganism interactions. Front Physiol. 2011;2(August):1-8.
- Gougelet A. Exosomal microRNAs as a potential therapeutic strategy in hepatocellular carcinoma. World J Hepatol. 2018;10(11):785-789.