



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.



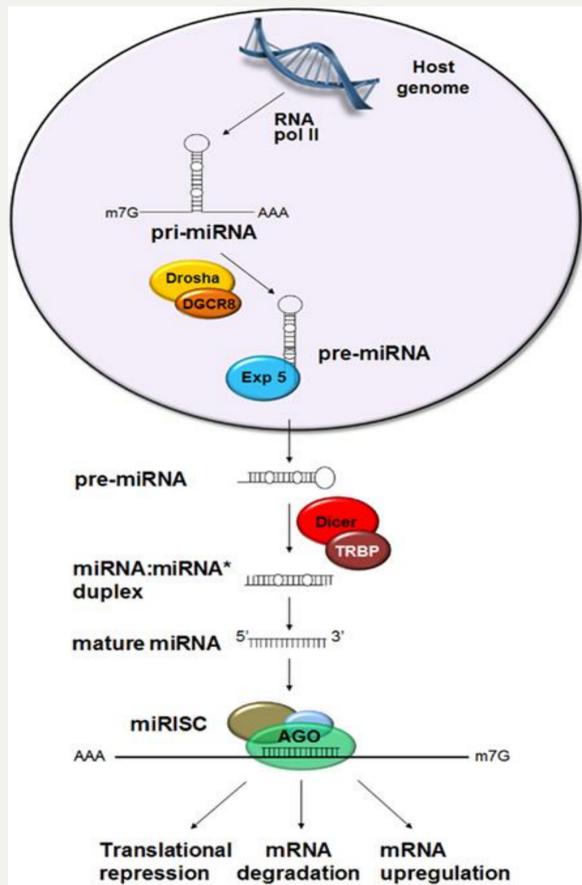
MATERIAL Y MÉTODOS

- ❖ 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.



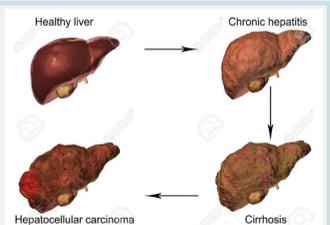
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

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

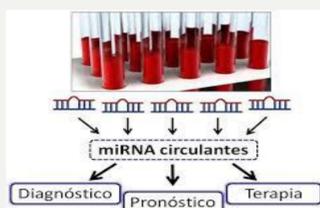


miRNAs EN CARCINOMA HEPATOCELULAR

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

1. 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.
2. Fornari F, Gramantieri L, Callegari E, Shankaraiyah RC, Piscaglia F, Negrini M, et al. MicroRNAs in animal models of HCC. *Cancers (Basel).* 2019;11(12):1906.
3. 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.
4. Alfonso 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.
5. Singh AK, Kumar R, Pandey AK. Hepatocellular Carcinoma: Causes, Mechanism of Progression and Biomarkers. *Curr Chem Genomics Transl Med.* 2018;12(1):9-26.
6. Salloum-Asfar S, Arroyo-Rodríguez AB. microRNAs circulantes: ¿Nuevos biomarcadores en cáncer? *Cent Reg Hemodonación, Univ Murcia.* 2013;1-7.
7. Asgari S. Role of microRNAs in insect host - microorganism interactions. *Front Physiol.* 2011;2(August):1-8.
8. Gougelet A. Exosomal microRNAs as a potential therapeutic strategy in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2018;10(11):785-789.