

Micro ARN, características, metodología y utilidad clínica

Dr. A. Cayota



RESUMEN

HEMATOLOGIA, Vol. 12 N° 2: 44-45
Mayo-Agosto, 2008

Uruguay

Los pequeños RNA reguladores (sRNA). Uno de los avances recientes más sorprendentes en biología celular y molecular lo constituye la descripción de nuevos mecanismos de regulación de la expresión génica por parte de pequeños ARN reguladores de 21-30 nucleótidos. Los genomas eucariotas generan diversos tipos de pequeños ARN de entre 19-30 nucleótidos de largo que actúan como guías de complejos de ribonucleoproteínas para dirigir la degradación de ARN codificantes para proteínas o mensajeros (ARNm), la inhibición de la traducción, la formación de la heterocromatina y la regulación transcripcional. Los microRNAs regulan genes vinculados a procesos tales como desarrollo, diferenciación celular, apoptosis, señales de transducción, organogénesis y proliferación celular, entre otros. Actualmente, en función de su origen, biogénesis y mecanismo efector se distinguen 3 familias principales de pequeños ARN reguladores:

- siRNA (pequeños ARN de interferencia)
- miRNA (micro ARN)
- piRNA (ARN pequeños asociados a proteínas Piwi)

La familia de los microRNAs. Los microRNAs están constituidos por ARN de cadena simple de entre 19-25 nucleótidos originados a partir de la transcripción de genes endógenos por los mismos sistemas que actúan en la generación de ARNm (DNA polimerasa II). Estos genes se han descrito mayoritariamente en seres multicelulares tanto de origen vegetal como animal. En el ser humano se han identificado a la fecha cerca de 700 de los mismos, cifra que continúa aumentando estimándose en más de 1000 la cifra real. Los microRNAs son codificados a partir de regiones intergénicas o bien a partir de intrones de genes que codifican para proteínas. Los miRNAs en forma de complejo con proteínas específicas dirigen las actividades efectoras de estos complejos denominados RISC. Estos reconocen sitios de unión a nivel de las regiones 3' no traducibles de los

ARNm. Mediante esta unión inducen 3 tipos de efectos alternativos: a) inhibición de la traducción (síntesis ribosomal de proteínas); b) degradación del ARNm o c) secuestro de los ARNm en cuerpos citoplasmáticos que inactivan a los mismos.

Las funciones biológicas de los microRNAs y su participación en la transformación maligna. Las evidencias experimentales han demostrado, que los miRNAs participan en procesos que regulan el desarrollo embrionario y tisular (especialmente hematopoyesis y desarrollo neural), la apoptosis, proliferación y diferenciación celular. Adicionalmente, el hecho que una fracción significativa de genes de miRNA mapean en regiones cromosómicas frecuentemente alteradas en diverso tipo de cánceres humanos, rápidamente llevo a la idea de su eventual participación en la iniciación y progresión del cáncer. Su participación como nuevos oncogenes o supresores tumorales ha sido demostrada en linfomas, cáncer colorrectal y mamario, cáncer pulmonar y tumores del sistema nervioso central, entre otros.

Rol de los microRNAs en la hematopoyesis normal y procesos oncohematológicos. Una serie de microRNAs se expresan diferencialmente en los distintos linajes hematopieticos determinando el destino y diferenciación de precursores hacia linajes B o T (miR-181), mielóide (miR-223), eritroide (miR-221 y 222), entre otros efectos. El análisis de los perfiles de expresión de estos microRNAs ha revelado su participación en distintos tipos de procesos malignos de origen hematológico. En la leucemia linfóide crónica se he detectado la inhibición de miR-15 y miR-16 en pacientes portadores de la delección 13q14 lo cual se asocia con un aumento de Bcl-2 el cual es blanco de estos microRNAs. Las respuestas terapéuticas al ácido retinoico en leucemias promielocíticas han sido asociadas a la expresión de ciertos microRNAs (223, 15, 16 y let-7) mientras que sus formas agresivas que no responden al tratamiento de asocian a una sobre expresión de miR-142. Una sobre expresión de miR-

155 se ha asociado al desarrollo de linfomas de Hodgking, linfoma de Burkitt y linfomas difusos a células B.

Nuestros aportes sobre el rol de los microRNAs en la patogénesis de la Leucemia Linfoide Crónica.

Recientemente junto a otros grupos hemos demostrado por primera vez la importancia de una deregulación del perfil de expresión de miRNAs en la patogénesis de la Leucemia Linfoide Crónica. Adicionalmente hemos identificado 5 nuevos genes de microRNAs (miR-1200, miR-1201, miR-1202, miR-1203 y *let-7i**) asociados a la LLC y registrados en bases de datos públicas (<http://microrna.sanger.ac.uk/>). Estos genes se localizan en regiones intrónicas de genes (ELMO1, Proteína de interacción con ciclinas B1, fosfoproteína SCAP1 y transcriptos no caracterizados) cuya expresión no ha sido analizada en procesos leucémicos. Sorprendentemente, el análisis *in silico* de los eventuales ARNm blancos de estos nuevos miRNAs, revela que una fracción significativa de los mismos se localizan en una pequeña

región del cromosoma 1 (1p31-p36), cuya delección ha sido descrita hace 3 décadas asociada a cánceres humanos de origen epitelial, hematopoiético y neurológico. La reciente descripción en esta región de un nuevo gen supresor tumoral ("chromodomain helicase DNA binding domain 5" o "CHD5") ha aportado nuevos enfoques moleculares en la biología del cáncer. Es sumamente interesante que 3 de estos nuevos miRNAs (miR-1201, miR-1202 y miR-1203) tienen como blanco molecular relevante a este supresor tumoral CHD5. Otros genes de esta región cromosómica que también son blancos de estos nuevos miRNAs que incluyen a PRDM16, Wnt3 y Hes también han sido asociados a diversos cánceres humanos. En función que no hay evidencias experimentales de una delección de 1p31-36 en la LLC, la descripción de estos nuevos microRNAs capaces de inhibir la traducción de supresores tumorales relevantes localizados en esta región, se abren nuevas y originales perspectivas en el estudio de este tipo de transformación leucémica.