

MicroRNAs: los nuevos protagonistas de la arquitectura molecular del cáncer

Vanesa Scholl

Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Comahue.

E-mail: vanesascholl@gmail.com



CONFERENCIA

HEMATOLOGÍA, Vol. 17
Número Extraordinario
XXI CONGRESO
Octubre 2013

En los últimos años, diversos trabajos mostraron que, así como las alteraciones genético-moleculares, los procesos epigenéticos también desempeñan un papel central en la tumorigenesis. La metilación del ADN y la modificación de las histonas ha sido tal vez los más estudiados, pero recientemente, pequeños ARNs no-codificantes (ARNnc) fueron propuestos por algunos autores como un nuevo mecanismo epigenético actuante en la fisiología del cáncer. El desarrollo de nuevas tecnologías, como los arrays de alta resolución y las técnicas de secuenciación de alta resolución para ARN (RNAseq), posibilitaron entender que el transcriptoma de los eucariotas superiores es aún más complejo de lo que se imaginaba. Así, fueron descritas muchas otras especies de ARNnc, como los endo-siRNA (endogenous small interfering RNA), exo-siRNA (exogenous small interfering RNA) y los microRNAs (miRNAs).

Los miRNAs son pequeños ARNnc de cadena simple de aproximadamente 22 nt de longitud, altamente

conservados entre plantas, vertebrados e invertebrados. El descubrimiento de que los miRNAs regulan negativamente la expresión génica en diversos organismos, revolucionó los principios biomoleculares clásicos. Esta nueva clase de genes reguladores constituye un mecanismo de silenciamiento pos-transcripcional, que actúa a través del reconocimiento de secuencias específicas en el ARN target. Los genes de los miRNAs se han identificado en todos los cromosomas humanos, tanto como secuencias independientes con promotor propio cuanto en intrones de genes codificantes, pudiendo encontrarse o no agrupados en transcriptos policistronicos. En la actualidad se han identificado más de 650 miRNAs en el genoma humano, y se estima que aproximadamente 30% de los genes codificantes sean regulados por ellos. El papel de los miRNAs en la fisiología celular todavía no está bien comprendido, pero han sido relacionados con diversos procesos celulares, como la diferenciación, ciclo y metabolismo celular.

Se postula que cada tejido normal tiene un único y específico perfil de miRNAs, su miRNAoma, y que este concepto podría ser aplicado a distintos tipos de tumores. En el tejido hematopoyético, varios miRNAs parecen tener un papel regulador central en la diferenciación de cada linaje, y cada tipo celular tendría un perfil característico de miRNAs. De manera interesante, los genes de los miRNAs se localizan frecuentemente en regiones del genoma asociadas al cáncer, como por ejemplo, dentro o cerca de oncogenes o genes supresores de tumor. Esta asociación constituye la primera evidencia fuerte del involucramiento de los miRNAs en procesos neoplásicos. Otros trabajos sugieren también que los miRNAs tendrían un papel importante en la patogénesis de

diferentes tipos de neoplasias, y que en algunos casos podrían estar relacionados con el pronóstico de la enfermedad. Por otro lado, algunos miRNAs aparecen con una expresión basal en los tejidos, mientras que otros se encuentran en alta expresión. De esta manera, se propone que algunos miRNAs podrían actuar como genes supresores de tumor o alternativamente como oncogenes (oncomiRs).

El entendimiento del rol de los miRNAs en la fisiología del cáncer se ha incrementado vertiginosamente en los últimos 10 años, pero todavía es considerada una área virgen, donde es necesario profundizar muchísimo en el conocimiento, sobre todo en lo relacionado con el entendimiento de la regulación de la expresión de estos pequeños ARNs.