

El Residente

## REVISIÓN - OPINIÓN

# MicroARNs (miARNs) como biomarcadores moleculares para el diagnóstico, pronóstico y predicción de la respuesta terapéutica en enfermedades reumáticas

Juan Paulo Valdovinos-Maravilla,<sup>\*</sup> María Fernanda Romero-Morán,<sup>\*</sup>  
Gerardo Rodríguez-González,<sup>\*\*</sup> Ingrid Patricia Dávalos-Rodríguez,<sup>\*\*\*</sup>  
Alejandra De Alba-Razo,<sup>+</sup> Mario Alberto Aceves-Aceves,<sup>\*</sup> José Javier Villalobos-Mendoza,<sup>+</sup>  
Martha Rocío Hernández-Preciado,<sup>++</sup> María Cristina Morán-Moguel<sup>+++</sup>

**RESUMEN.** Las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) se caracterizan por la inflamación crónica de las articulaciones y de otros tejidos del cuerpo. En los últimos años ha habido un gran progreso en la caracterización de las bases genéticas que predisponen el desarrollo de este grupo de enfermedades. Los microARNs (miARNs) han surgido como biomarcadores moleculares para el diagnóstico, el pronóstico y la predicción de la respuesta terapéutica en distintas patologías. Los miARNs son pequeñas moléculas de una sola cadena de ARN no codificante de 21-23 nucleótidos que se expresan de manera endógena en organismos multicelulares y cuya función conocida es el control de la expresión génica, principalmente por represión a nivel postranscripcional. Se estima que cada miARN regula hasta 200 genes. El propósito de este artículo es brindar información actualizada sobre la importancia y utilidad de los miARNs como biomarcadores moleculares en el diagnóstico, pronóstico y respuesta terapéutica en lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) y artritis psoriásica (AP).

**Palabras clave:** MicroARNs, miARNs, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis psoriásica.

**ABSTRACT.** *Systemic autoimmune rheumatic diseases (SRD) are characterized by chronic joints inflammation and other tissues of the body. In recent years there has been a great progress in characterizing the genetic bases that predispose to develop this group of diseases. MicroRNAs (miRNAs) have emerged*

\* Ayudante de Investigador Nacional Nivel III, Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

\*\* Doctorado en Genética Humana del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara; División de Genética Humana, CIBO, IMSS.

\*\*\* Departamento de Genética Humana del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara; División de Genética Humana, CIBO, IMSS.

+ Médico Pasante de Servicio Social en Investigación, Programa Nacional de Investigación en Salud.

++ Doctorado en Farmacología del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

+++ Departamento de Biología Molecular y Genómica del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

**Correspondencia:**

María Cristina Morán-Moguel

E-mail: cmmoguel@yahoo.com.mx

**Conflicto de intereses:**

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 15 de agosto de 2017. Aceptado con modificaciones: 13 de septiembre de 2017.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: [www.medigraphic.com/elresidente](http://www.medigraphic.com/elresidente)

*as molecular biomarkers for the diagnosis, prognosis and prediction of therapeutic response in different pathologies. The miRNAs are small molecules of a single strand of non-coding RNA of 21-23 nucleotides that are expressed endogenously in multicellular organisms and whose known function is the control of gene expression, mainly by repression at the post-transcriptional level. Each miRNA is estimated to regulate up to two hundred genes. The purpose of this article pretends to provide an update of the information on the importance and utility of miRNAs as molecular biomarkers in the diagnosis, prognosis and therapeutic response in systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA) and psoriatic arthritis (PA).*

**Key words:** MicroRNAs, miRNAs, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) se caracterizan por la inflamación crónica de las articulaciones y de otros tejidos del cuerpo. En los últimos años ha habido un gran progreso en la caracterización de las bases genéticas que predisponen el desarrollo de este grupo de enfermedades.<sup>1</sup>

Recientemente los microARNs (miARNs) surgieron como biomarcadores moleculares para el diagnóstico, la evolución de la enfermedad y la predicción de la respuesta terapéutica en distintas patologías. Las alteraciones en el nivel de expresión de diferentes miARNs pueden contribuir al desarrollo de la autoinmunidad, particularmente en enfermedades reumáticas. Los miARNs son pequeñas moléculas monocatenarias de ARN no codificante cuyo mecanismo de acción es el control de la expresión génica que consiste en unirse por complementariedad de bases al ARN mensajero (mARN) blanco para evitar su traducción o conducirlo a degradación. Un mARN puede ser blanco de múltiples miARNs y se estima que cada miARN regula hasta 200 genes.<sup>2</sup>

Se ha demostrado que los cambios en la secuencia de un miARN y/o variaciones en la región del mARN blanco pueden tener importantes efectos en la regulación postranscripcional de proteínas.<sup>2</sup>

El metabolismo de los fármacos involucra al menos un grupo de genes codificantes de enzimas como los citocromos y de la proteína blanco al que van dirigidos, por lo que es posible considerar que la variabilidad en la respuesta a tratamientos específicos observada entre los pacientes podría centrarse en reguladores maestros de la expresión génica como los miARNs.<sup>2</sup>

En humanos se han descrito al menos 572 miARNs relacionados con 378 enfermedades.<sup>3</sup> El *cuadro I* muestra los que se han asociado a la susceptibilidad, diagnóstico o respuesta a tratamiento de algunas ERAS.

## LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y miARNs

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de las enfermedades autoinmunes, presenta reacciones de hipersensibilidad tipo III caracterizadas por la formación de inmunocomplejos. Se han relacionado los microARNs (miARNs) con el desarrollo y patogénesis de la enfermedad, interviniendo en la regulación de la expresión de genes inmunorreguladores participantes en la vía del interferón tipo I (INF I).<sup>4</sup>

**Cuadro I.** MicroARNs (miARNs) asociados a enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas.<sup>3</sup>

Lupus eritematoso sistémico	Artritis reumatoide
<ul style="list-style-type: none"> <li>• miR-146a *</li> <li>• miR-101 *</li> <li>• miR-569 *</li> <li>• miR-224 *</li> <li>• miR-181a ++</li> <li>• miR-155 +</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• miR-146a *</li> <li>• miR-24a *</li> <li>• miR-155 *</li> <li>• miR-18a *</li> <li>• miR-203 *</li> <li>• miR-223 *</li> </ul>
Artritis psoriásica	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• miR-146a *</li> <li>• miR-15a +</li> </ul>	
* = Diagnóstico/susceptibilidad, + = Respuesta terapéutica, ++ = Asociado a enfermedad pediátrica.	

El mecanismo de interacción, acción y regulación se da por una complementariedad en las secuencias entre el miARN y el mRNA blanco. El sitio específico de reconocimiento es una secuencia llamada «semilla» de cinco a ocho nucleótidos, si dicha complementariedad es parcial sólo se inhibe la traducción de la proteína correspondiente, si ésta es total se degrada el mRNA diana.<sup>4</sup>

*MiR-146a* puede inhibir la producción de INF I, factor NFκβ, citocinas y receptores asociados a la vía. Debido a esto diversos estudios han propuesto a *miARN146a* y a otros microARNs como posibles biomarcadores. Otro ejemplo en LES es el estudio de patrones o perfiles de expresión de miARNs que detectó por lo menos 47 de ellos sobreexpresados y 13 subexpresados en pacientes con anticuerpos anti-dsADN.<sup>4</sup> Además en suero y células polimorfonucleares *miR-451*, *miR-142* y *miR-146a* se relacionan con la actividad de la enfermedad o manifestaciones clínicas.<sup>5</sup>

Otros miARNs asociados al LES son *miR-155* que regulan respuestas inmunológicas innatas y adaptativas, *miR-182* que reduce la producción de IL-2, mientras que *miR-125a* se relaciona con la hiperproducción de citocinas.<sup>5</sup>

## ARTRITIS REUMATOIDE Y miARNs

La artritis reumatoide (AR) caracterizada por la inflamación espontánea de las articulaciones sinoviales y procesos inflamatorios en otros órganos y tejidos es una enfermedad progresiva, destructiva y profundamente limitante que además de deteriorar la calidad de vida de los pacientes, reduce en forma importante su expectativa de vida.<sup>6</sup>

Se han relacionado algunos miARNs como *miR-34a* que promueve la apoptosis en Fas-L; *miR-24a* está involucrado en la proliferación celular, regula estrechamente la quinasa dependiente de ciclina tipo 2 (CDK2) y proteína quimioatrayente de monocitos (MCP), siendo un regulador en la inflamación sinovial. En el gen de la dihidrofolato reductasa o *DHFR* (5q14.1) existe el polimorfismo -829 C-T, que se locali-

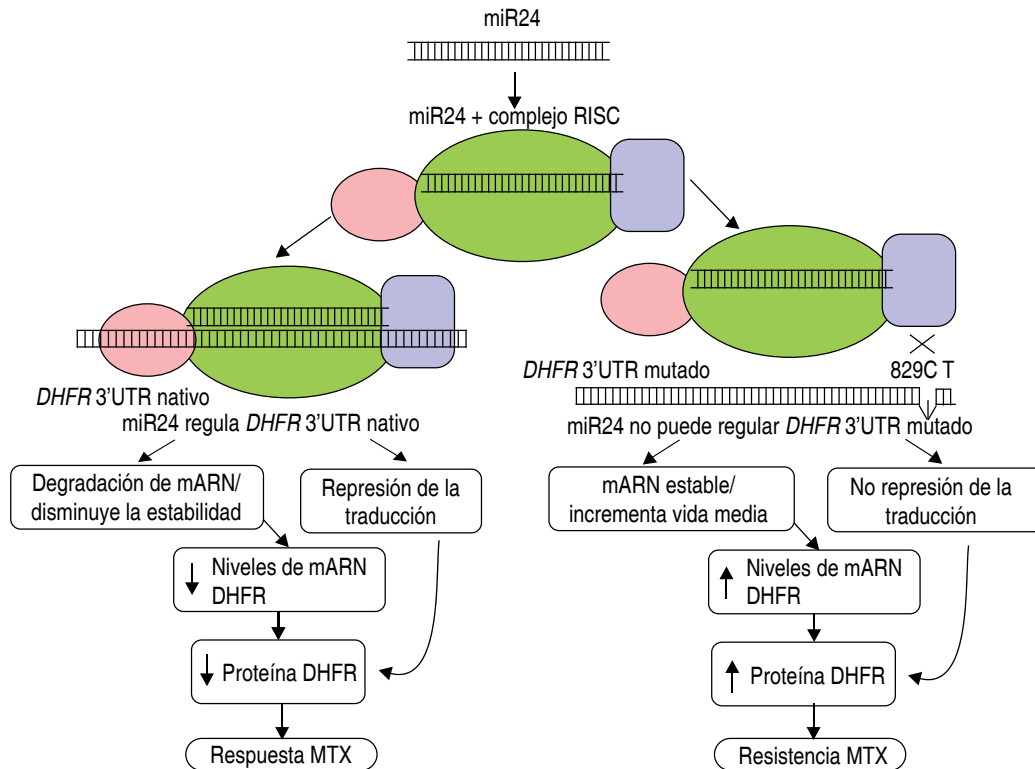
za en la región no traducida 3'-UTR. Cerca del polimorfismo -829 C-T se encuentra el sitio de unión del *miR-24a*. El polimorfismo afecta la expresión al interferir con la función del *miR-24a*, resultando en la sobreexpresión de *DHFR* y la resistencia a metotrexato (*Figura 1*).<sup>7</sup>

*MiR-346* regula indirectamente la liberación de IL-18 *miR-203* que a su vez regula los fibroblastos sinoviales en pacientes con AR. Los niveles elevados aumentan la secreción de metaloproteinasa de matriz tipo 1 (MMP-1) e IL-6 mediante NFκβ, por lo que *miR-203* ha sido considerado un factor proinflamatorio.<sup>8</sup> *MiR-203* modula los niveles de IL-6, una de las citoquinas inflamatorias que se expresa profusamente en la inflamación de las articulaciones y fibroblastos sinoviales. La sobreexpresión de *miR-203* está asociada al aumento de la severidad de la AR, inflamación crónica y destrucción de las articulaciones.<sup>9</sup>

Las concentraciones de *miR-24a* y *miR-125a* en plasma son potenciales marcadores diagnósticos de la AR. *MiR-24a* tiene una baja regulación en los ductos articulares, lo que sugiere su participación en las vías de regulación del desarrollo de cartílago y la modulación de la respuesta de IL-1.<sup>10</sup>

*MiR-223* se observa sobreexpresado en los fibroblastos sinoviales de pacientes con AR y puede servir como biomarcador para respuestas inmunológicas e inflamatorias. *MiR-146* y *miR-155* se aprecian anormalmente expresados en fibroblastos sinoviales y son conocidos como reguladores importantes de la inflamación.<sup>11</sup> Ambos *miARNs* se observan sobreexpresados en las células mononucleares de sangre periférica, fibroblastos sinoviales y líquido sinovial derivados de CD4+ y células Th-17 en pacientes con AR.<sup>12</sup>

La regulación negativa de *miR-221* induce apoptosis celular e inhibe la expresión de citocinas proinflamatorias. *MiR-181a* afecta la función de los linfocitos T. La sobreexpresión de *miR-181a* aumenta la estimulación de receptores de células T (TCR) en linfocitos T maduros e incrementa el riesgo de enfermedades autoinmunes, además de asociarse al desarrollo y la progresión de AR.<sup>13</sup>



**Figura 1.** Proceso en el que miR-24a se une a RNA induced silencing complex (RISC). El complejo de miR-24-RISC se une al 3'-UTR del DHFR nativo y regula el mRNA de la DHFR y la expresión de proteínas (modificado de: Mishra PJ, Humeniuk R, Mishra PJ, Longo-Sorbello GS, Banerjee D, Bertino JR. A miR-24 microRNA binding-site polymorphism in dihydrofolate reductase gene leads to methotrexate resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104 (33): 13513-13518).

Algunos *miARNs* podrían predecir la respuesta terapéutica, por ejemplo *miR-22* y altos niveles de *miR-886-3p* antes de iniciar la terapia pueden ser indicadores de éxito en el tratamiento con adalimumab. Por otra parte, los niveles elevados de *miR-125b* predicen una buena respuesta al tratamiento con rituximab.<sup>14</sup>

### ARTRITIS PSORIÁSICA Y *miARNs*

La artritis psoriásica (AP) se define como una artropatía inflamatoria asociada a psoriasis, habitualmente seronegativa para el factor reumatoide. La consideración de la AP como entidad propia, diferente de otras artritis, está hoy bien establecida; sin embargo, su variada expresión clínica y heterogeneidad plantea todavía dudas y debates sobre su filiación nosológica y clasificación diagnóstica.<sup>15</sup>

Se sugiere que varios *miARNs* están asociados a la patogénesis de la AP a través de la modulación de la expresión de proteínas y funciones celulares. Se ha demostrado que *miR-203* se expresó de manera significativamente más alta en piel de pacientes con AP y podría inhibir al supresor de señalización de citocinas 3 (SOCS-3) que conduce a la activación prolongada del transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3) y células inmunes.<sup>16</sup>

*MiR-146* se asocia a la modulación de las respuestas inmunológicas innatas y al factor de necrosis tumoral (TNF). Por otro lado, *miR-492* podría suprimir la expresión del inductor de metaloproteinasas de matriz extracelular (BSG) y el polimorfismo BSG rs8259 del gen BSG está implicado en la disminución de susceptibilidad de la AP debido a su efecto en el sitio de reconocimiento de *miR-492*.<sup>17</sup>

*MiR-21-5p* destaca en el proceso inflamatorio en general por su posible utilidad como blanco terapéutico en diferentes trastornos inflamatorios. Se ha identificado un papel potencial de *miR-21-5p* como biomarcador de la respuesta al tratamiento en AP temprana.<sup>18</sup>

Otros biomarcadores candidatos para la AP incluyeron la sobreexpresión de *miR-33*, *miR-369-3p*, *miR-126* y *miR-128* y la regulación negativa de *miR-142-3p* y *miR-181a*; sin embargo, se requiere mayor información al respecto.<sup>18</sup>

## CONCLUSIÓN

La expresión de los microARNs (miARNs) tiene gran importancia en el diagnóstico, pronóstico y

seguimiento de diversas enfermedades. Su estabilidad y presencia en niveles consistentes y reproducibles en sangre periférica humana y otros fluidos corporales hacen posible su cuantificación y los convierte en potenciales marcadores de estados biológicos tanto normales como patológicos que pueden ser de utilidad para el diagnóstico, pronóstico y predicción de respuestas terapéuticas de las enfermedades reumáticas.

## Agradecimientos

Al Dr. C. Mario Salazar Páramo (Jefe de la División de Investigación, UMAE, Hospital de Especialidades, CMNO, IMSS e Investigador del Sistema Nacional de Investigadores SNI III).

## BIBLIOGRAFÍA

- Rico-Rosillo MG, Vega-Robledo GB, Oliva-Rico D. Importancia de los microARN en el diagnóstico y desarrollo de enfermedades. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014; 52 (3): 302-307.
- Lugo-Trampe A, Trujillo-Murillo KC. MicroRNAs: reguladores clave de la expresión génica. *Med Univer.* 2009; 11 (44): 187-192.
- Li Y, Qiu C, Tu J, Geng B, Yang J, Jiang T et al. HMDD v2.0: a database for experimentally supported human microRNA and disease associations. *Nucleic Acids Res.* 2014; 42 (Database issue): D1070-4.
- Wang G, Tam LS, Li EK, Kwan BC, Chow KM, Luk CC et al. Serum and urinary free microRNA level in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011; 20 (5): 493-500.
- Chauhan SK, Singh VV, Rai R, Rai M, Rai G. Differential microRNA profile and post-transcriptional regulation exist in systemic lupus erythematosus patients with distinct autoantibody specificities. *J Clin Immunol.* 2014; 34 (4): 491-503.
- Vicente R, Noël D, Pers YM, Apparailly F, Jorgensen C. Deregulation and therapeutic potential of microRNAs in arthritic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2016; 12 (4): 211-220.
- Mishra PJ, Humeniuk R, Mishra PJ, Longo-Sorbello GS, Banerjee D, Bertino JR. A miR-24 microRNA binding-site polymorphism in dihydrofolate reductase gene leads to methotrexate resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104 (33): 13513-13518.
- Hausser J, Zavolan M. Identification and consequences of miRNA-target interactions--beyond repression of gene expression. *Nat Rev Genet.* 2014; 15 (9): 599-612.
- Ospelt C. Epigenetic biomarkers in rheumatology - the future? *Swiss Med Wkly.* 2016; 146: w14312.
- Churov AV, Oleinik EK, Knip M. MicroRNAs in rheumatoid arthritis: altered expression and diagnostic potential. *Autoimmun Rev.* 2015; 14 (11): 1029-1037.
- Kurowska-Stolarska M, Alivernini S, Ballantine LE, Asquith DL, Millar NL, Gilchrist DS et al. MicroRNA-155 as a proinflammatory regulator in clinical and experimental arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108 (27): 11193-11198.
- Gibson G, Asahara H. microRNAs and cartilage. *J Orthop Res.* 2013; 31 (9): 1333-1344.
- Stanczyk J, Ospelt C, Karouzakis E, Filer A, Raza K, Kolling C et al. Altered expression of microRNA-203 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and its role in fibroblast activation. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (2): 373-381.
- Tavasolian F, Abdollahi E, Rezaei R, Momtazi-Borojeni AA, Henrotin Y, Sahebkar A. Altered expression of MicroRNAs in rheumatoid arthritis. *J Cell Biochem.* 2017 Jun 9. doi: 10.1002/jcb.26205.
- Pauley KM, Cha S, Chan EK. MicroRNA in autoimmunity and autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2009; 32 (3-4): 189-194.
- Ciancio G, Ferracin M, Saccenti E, Bagnari V, Farina I, Furini F et al. Characterisation of peripheral blood mononuclear cell microRNA in early onset psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017; 35 (1): 113-121.
- Hamam D, Ali D, Kassem M, Aldahmash A, Alajez NM. microRNAs as regulators of adipogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev.* 2015; 24 (4): 417-425.
- Paek SY, Han L, Weiland M, Lu CJ, McKinnon K, Zhou L et al. Emerging biomarkers in psoriatic arthritis. *IUBMB Life.* 2015; 67 (12): 923-927.