

Aplicaciones clínicas de miR-21: revisión de la literatura

César Aurelio Gallardo-Sánchez^{1,2}, Alicia Rivera-Cameras^{1,2}, María Cristina Morán-Moguel³, Mario Salazar-Páramo⁴, Ingrid Patricia Dávalos-Rodríguez^{1,2*}.

¹División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México; ²Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México; ³Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México. ⁴Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.

ABSTRACT

Clinical applications of miR-21: literature review.

hsa-micro RNA-21 (miR-21) is one of the most studied micro RNAs due to the large number of processes in which it is involved and cells where it is expressed. Although most of the research has been directed towards its role in cancer, it has been found to be a relevant element in both physiological and pathological processes of virtually every system. This descriptive review summarizes the most recent research done regarding its biological functions and the potential clinical applications as a biomarker and therapeutic target. A search for “hsa-miR-21” or “miR-21” was performed in PubMed database, and the 50 most recent original articles were selected, with no more than 5 focusing on a single system or area of specialty. The review provides a general assessment of the ways this molecule influences health and the benefits its research could provide in the future to the survival and quality of life of a variety of patients.

RESUMEN

hsa-micro RNA-21 (miR-21) es uno de los micro-RNA más estudiados debido al gran número de procesos biológicos en los que está involucrado y células en donde se expresa. Aunque la mayor parte de la investigación se ha centrado en el papel de miR-21 en cáncer, también se ha descrito que es una molécula reguladora relevante en diversos procesos fisiológicos y patológicos de prácticamente todos los sistemas. El objetivo de esta revisión descriptiva es presentar algunos de

Historial del artículo

Recibido: 19 jul 2022

Aceptado: 11 nov 2022

Disponible online: 1 may 2023

Palabras clave

miR-21, aplicaciones clínicas, biomedicina

Keywords

miR-21, clinical applications, biomedicine.

Copyright © 2023 por autores y Revista Biomédica.

Este trabajo está licenciado bajo las atribuciones de la *Creative Commons* (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

*Autor para correspondencia:

Dra. en C. Ingrid Patricia Dávalos-Rodríguez, División de Genética. Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Sierra Mojada 800. Col. Independencia. Guadalajara, México. 44340 Tel. + 52 (33 3618 9410)

E-mail: ingriddavalos@hotmail.com

<https://revistabiomedica.mx>.

los avances en el conocimiento de las funciones y aplicaciones clínicas de miR-21 como biomarcador y blanco terapéutico. Se realizó una búsqueda de “hsa-miR-21” o “miR-21” en la base de datos PubMed. Se incluyeron los 50 artículos originales más recientes publicados en idioma inglés. La selección se limitó a no más de cinco publicaciones que se enfocaran en un solo órgano o sistema o área de especialidad clínica. Esta revisión proporciona una visión general de las formas en que esta molécula influye en la salud y los beneficios que su investigación podría proporcionar en el futuro para mejorar la atención y calidad de vida de una variedad de pacientes.

INTRODUCCIÓN

Los micro-RNA (miRNA) son cadenas cortas de RNA con función importante en la regulación epigenética post-transcripcional de la expresión génica y realizan funciones de comunicación entre células a través de la circulación y por ello, se plantea la posibilidad de utilizarlos como biomarcadores de utilidad en el diagnóstico, pronóstico y/o respuesta a tratamiento (1). La mayoría de los genes que codifican a miRNA son transcritos por la RNA polimerasa II, que sintetiza una cadena larga llamada pri-miRNA con al menos una estructura en horquilla. El pri-miRNA es procesado para dar lugar a una estructura de 70 nucleótidos llamada pre-miRNA el cual es escindido a un RNA de doble hebra que al unirse a la proteína argonauta (AGO) pierde una de sus cadenas y promueve la formación del complejo de silenciamiento inducido por RNA (RISC), lo que da lugar a un miRNA maduro que participa en la regulación de la expresión génica mediante su unión a sitios específicos de RNA mensajeros de sus genes blanco, con lo cual se inhibe su traducción o son degradados (2). Aunque anteriormente se consideraba a una de las dos hebras como funcional o “guía” y a la otra como “pasajera”, la nomenclatura más reciente las clasifica según su ubicación en la horquilla del pre-miRNA como 5p o 3p, ya que cualquiera de ellas puede ser funcional y expresarse de forma preferencial en tejidos específicos (3).

Algunas de las características de los miRNA que los hacen atractivos para ser considerados biomarcadores de utilidad clínica, son su estabilidad a degradación química y enzimática así como de manera importante, su presencia en células, tejidos y diversos fluidos corporales como sangre (suero y plasma), orina, lágrimas, saliva y leche materna, entre otros; lo que los hace asequibles por métodos no invasivos para el análisis y estudio de expresión diferencial bajo distintas condiciones normales y patológicas (4).

miR-21 fue identificado inicialmente por Lagos-Quintana *et al* en 2001 (5). El gen se localiza en la región cromosómica 17q23.2, donde ocupa 71 nucleótidos dentro de la región intrónica del gen *TMEM49* (6). La hebra 5p (miR-21-5p) es la más estudiada y en la nomenclatura anterior era considerada la cadena funcional. miR-21 se ha relacionado experimentalmente con alrededor de 300 enfermedades (7) y se estima que tiene al menos 469 genes blanco (8). Las concentraciones de miR-21 pueden variar en respuesta a condiciones patológicas tales como neoplasias, enfermedades autoinmunes, heridas e incluso a condiciones como exposición a luz diurna (9).

METODOLOGÍA.

La presente revisión descriptiva se basó en la búsqueda de publicaciones usando como fuente secundaria de información la base de datos PubMed. Los criterios de selección incluyeron las palabras clave “hsa-miR-21” o “miR-21”, idioma inglés, artículo original o de revisión y publicación reciente (últimos cinco años). La selección se limitó a no más de cinco publicaciones que se enfocaran en un solo órgano o sistema o área de especialidad clínica.

GENES BLANCO DE miR-21

La función primaria de los miRNA en la regulación (principalmente negativa) de la expresión génica a nivel post-transcripcional, se lleva a cabo por la unión a secuencias complementarias que se localizan casi siempre dentro de regiones no traducidas de sus genes blanco. Debido a que un solo miRNA puede tener hasta cientos de genes blanco, se estima que

alrededor del 60% de todos los genes humanos son blancos de la regulación de su expresión por este tipo de moléculas. Además, un solo gen blanco puede contener sitios de unión para varios miRNA, los que pueden unirse en forma cooperativa, con lo cual los miRNA forman redes complejas de control regulatorio de su expresión, por lo que se consideran relevantes en cada aspecto biológico y por tanto en procesos fisiológicos y patológicos que dependerán de los genes blancos de cada miRNA particular (4). En el caso de miR-21, se han descrito al menos 469 genes blanco (8) por lo cual tiene un papel crucial en un gran número de procesos biológicos. La figura obtenida de la base de datos HMDD versión 3.2 (Human microRNA Disease Database) muestra algunos de los genes blanco de miR-21 (10).

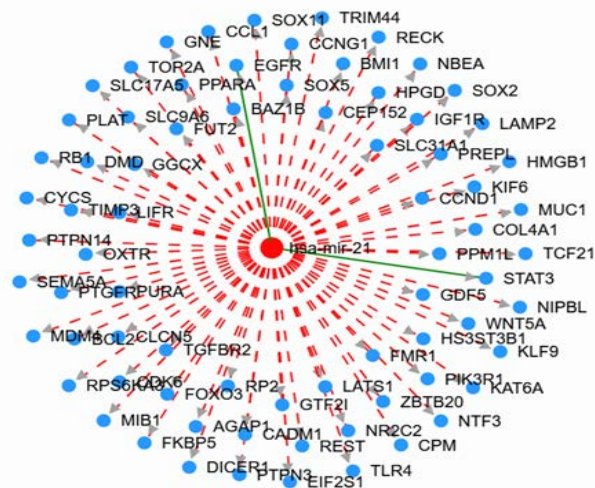


Figura. Red de genes blanco de miR-21. Se muestran algunos de los principales genes blanco de miR-21 sobre los cuales ejerce una regulación negativa de su expresión, con excepción de los genes STAT3 y EGFR que son regulados positivamente por este miRNA (10).

En los siguientes párrafos se presentan brevemente algunos de los aspectos más relevantes de miR-21 para proveer una visión general de sus funciones y posibles aplicaciones

Cáncer

Los miRNA pueden alterar la expresión de sus genes blanco, por lo tanto, es factible que también modifiquen o modulen el balance fisiológico que condiciona las patologías humanas, incluido el cáncer. Diversos estudios han identificado la expresión diferencial de miRNA en condiciones normales y patológicas. Desde un punto de vista clásico, los miRNA han sido clasificados como supresores de tumor cuando impiden la progresión de estos o como oncogenes cuando la promueven; sin embargo, debido a que los miRNA exhiben funciones intrínsecamente pleiotrópicas, esta clasificación debe considerarse flexible, pues un mismo miRNA puede actuar como supresor de tumor o como oncogen en diferentes tipos de tumores o condiciones fisiológicas (11). miR-21 es un miRNA promotor de tumor (oncogen) que se encuentra sobreexpresado en muchos tipos, tales como: neuroblastoma, glioblastoma, cáncer colorrectal, pulmonar, de mama, hígado, estómago y páncreas; leucemia linfocítica crónica, linfoma mieloide agudo y linfoma de Hodgking, entre otros (11).

miR-21 regula la expresión de varios genes supresores de tumor como *PTEN*, *TPM1*, *PDCD4*, *RECK* y *p53*, lo que ayuda a explicar su papel biológico en la carcinogénesis (11,12). La sobreexpresión de miR-21 se ha identificado en procesos de proliferación celular, migración, invasión, metástasis y regulación de la apoptosis en cáncer (13). Los niveles elevados de miR-21 son característicos en tumores agresivos que desarrollan metástasis, por lo que se ha investigado su utilidad como biomarcador de diagnóstico, pronóstico y recurrencia de distintos tumores, especialmente en cáncer de pulmón de células no pequeñas, en donde se ha demostrado que la determinación de las concentraciones de miR-21 presenta sensibilidad diagnóstica de 100% y especificidad de 55.3% para identificar los estadios I, II y III; lo que demuestra el papel importante de miR-21 en el desarrollo de procesos neoplásicos (14). En cáncer de ovario miR-21 regula el crecimiento tumoral en los procesos de proliferación y muerte celular mediante la regulación

de la expresión de genes que participan en la vía PTEN/PI3K/AKT y en procesos de invasión por el efecto en la expresión de genes de la vía miR-21/Wnt/CD44v6 (15).

miR-21 se encuentra elevado en cáncer oral y en un estudio en carcinoma de células escamosas de lengua se describió que sus niveles tienden a ser elevados en el frente invasivo de los tejidos cancerosos, además de relacionarse con mal pronóstico y menor supervivencia de los pacientes (16). En el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, miR-21 favorece el inicio de la tumorigénesis e induce resistencia al tratamiento con cisplatino al inhibir la expresión del gen supresor de tumor *PTEN*. Este descubrimiento, sugiere la posibilidad de recuperar la función de *PTEN* si se considera a miR-21 como blanco terapéutico para mejorar la efectividad del medicamento y así, la supervivencia del paciente (17).

Cardiopatías

Múltiples condiciones cardioráscicas se asocian con la variación en la concentración de miR-21 entre ellas, infarto, falla cardíaca e hipertensión pulmonar (18) y tiene relación con el riesgo de muerte prematura en enfermedad cardiovascular. Su elevación produce activación de células endoteliales y proliferación del músculo liso vascular, lo que podría llevar a agravar un padecimiento coronario (19). miR-21 se encuentra elevado en el plasma de pacientes con fibrilación auricular, además de ser su concentración proporcional a los niveles de fibrosis auricular tanto de forma independiente como después del ajuste con otros factores de confusión. Este efecto podría ser ejercido a través de la regulación del gen *SPRY1*, que al inhibir quinasas extracelulares dependientes de señal, promueve la fibrosis del tejido cardíaco (20). También se ha descrito relación de niveles incrementados de miR-21 con disfunción diastólica y elevación de marcadores de fibrosis por la vía de señalización TGF β /Smad (21). Sin embargo, en modelos celulares y animales de cardiomiopatía diabética se identificó disminución de los niveles de miR-21, y el tratamiento con un miRNA exógeno resultó en protección de la función de biogénesis

mitocondrial y disminución del proceso apoptótico (22).

Sistema vascular

La inflamación crónica de músculo liso por depósito de lípidos y compuestos sanguíneos es la base de la aterosclerosis coronaria y se ha demostrado que miR-21 se relaciona con el grado de estenosis en estas arterias. Un estudio encontró que la expresión de este miRNA correlaciona con indicadores de inestabilidad de placa (23). Es también uno de los miRNA con mayor expresión en macrófagos y lesiones ateroscleróticas. Su concentración presenta variación circadiana que promueve apoptosis diurna de macrófagos en las lesiones y estudios en estas células sugieren que la ausencia de esta función promueve el progreso de la aterosclerosis (24). Su efecto en la diferenciación de fibroblasto a miofibroblasto es la desregulación de este proceso, observada en modelos de falla de injerto de *bypass* coronario, aumento en enfermedades fibróticas y en modelos de fístula arteriovenosa (25). Por otro lado, es a través de miR-21 que la gastrodina ejerce su efecto protector en vasos sanguíneos, pues se encontró elevado ante este estímulo en células endoteliales de vena umbilical y al inhibirse el miRNA, el efecto angiogénico de la gastrodina disminuyó (25). También aumenta su concentración en células endoteliales ante fuerzas de cizallamiento causadas por los cambios tensionales del ejercicio, con lo que regula la apoptosis y producción de óxido nítrico (26).

Enfermedades pulmonares

La presencia de miR-21 en vesículas extracelulares detectables en suero se ha propuesto como biomarcador y blanco terapéutico en enfermedades pulmonares y su inhibición tuvo efectos favorables en manifestaciones de un modelo murino de enfermedad pulmonar crónica mediante su acción en TGF- β (27). La participación de miR-21 en inflamación también presenta efectos notables en lesión pulmonar aguda, en donde se expresa de forma diferencial y se ha propuesto como blanco terapéutico, ya que se encontró que sus

niveles plasmáticos, combinados con hallazgos ultrasónicos, se relacionan con el pronóstico de pacientes con esta condición, presentándose notablemente más elevado en aquellos con mayor mortalidad (28). En modelos murinos de esta lesión, la supresión de miR-21 atenuó la apoptosis inducida por lipopolisacáridos y promovió la supervivencia al proteger las células epiteliales pulmonares (29). En pacientes con trasplante de pulmón se observó una correlación entre la sobreexpresión de miR-21 y el proceso fibro-obliterativo de múltiples trastornos involucrados con fibrosis, entre ellos la disfunción crónica de aloinjerto pulmonar, enfermedad que limita la supervivencia de pacientes trasplantados. El aumento en la expresión de miR-21 suele preceder la instauración de síndrome de bronquiolitis obliterante, lo que alienta a continuar su estudio en esta patología (30).

Enfermedades renales

miR-21 se ha propuesto como biomarcador de enfermedades renales, en particular por su presencia en exosomas en orina que lo hacen disponible para su estudio de forma no invasiva. miR-21 está elevado en modelos de podocitos lesionados y en casos de enfermedad renal crónica en proporción inversa a la tasa de filtración glomerular estimada, lo cual alienta a proponerlo como marcador pronóstico (31). En pacientes con enfermedad renal terminal, miR-21 ha mostrado ser un factor predictivo independiente de calcificación vascular, la cual juega un papel importante en la mortalidad de pacientes con esta condición (32).

Alteraciones hepáticas

miR-21 tiene un papel significativo en hígado y se ha observado que en el consumo crónico de etanol aumenta su expresión. Su importancia se ha estudiado mediante su inhibición con un oligonucleótido, que resultó en expresión alterada de múltiples miRNA al consumir etanol durante la regeneración hepática (33). Este miRNA está además involucrado en el proceso de fibrosis que resulta en atresia biliar a través del efecto inhibitorio que tiene sobre *PTEN*. Su expresión también presentó diferencias

significativas dependiendo de la presencia o no de cirrosis y la mortalidad de los pacientes (34).

Sistema musculoesquelético

La formación de hueso anormal en la acromegalia derivada de adenoma hipofisiario se consideraba dependía solamente del efecto de la somatotropina, recientemente se encontró que miR-21 se expresa de forma elevada en adenomas productores de la hormona en comparación con los no funcionales. El miRNA contenido en exosomas que el tumor libera se ha encontrado internalizado y funcional en osteoblastos y su acción inhibitoria de *PDCD4* y *Smad7* promueve la proliferación de estas células y la formación ósea, lo que revela un papel relevante en la condición (35). Sin embargo, también se observó una expresión elevada en la producción y función de osteoclastos (36). En espondilitis anquilosante sus niveles tuvieron correlación positiva con la progresión radiográfica y negativa con la densidad ósea en columna lumbar y cuello femoral (36). Esta última correlación se observó también en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis (37). La supresión experimental de miR-21 también mostró una disminución en las manifestaciones de osteoartritis en un modelo murino, al disminuir la destrucción articular (38).

Diabetes Mellitus

Se ha descrito la asociación entre intolerancia a la glucosa y niveles circulantes de miR-21 en pacientes prediabéticos. No se encontró correlación del miRNA con los niveles de hemoglobina glucosilada, por lo que no parece que la sobreexpresión de miR-21 esté directamente relacionada con daño tisular a largo plazo. El estudio sugiere que el papel de miR-21 en el desarrollo de la enfermedad se relaciona con un incremento en la cantidad de especies reactivas de oxígeno y una disminución de las defensas antioxidantes (39). En pie diabético las características angiogénicas de miR-21 ha permitido que sea propuesto con fines terapéuticos al considerar una mayor seguridad que las células progenitoras, las cuales presentan riesgo de tumorigénesis (40).

Patologías hematológicas

Las células que expresan miR-21 incluyen las hematopoyéticas, y se ha demostrado que tiene correlación con las malignidades de este sistema, hallándose sobreexpresado en médula ósea de manera independiente en casos de leucemia (41). En la presentación crónica de esta enfermedad se observó reducción de las concentraciones de miR-21 en sangre periférica en relación con el tratamiento, lo que podría hacerlo útil como marcador tanto de respuesta terapéutica y como de predicción del avance de la enfermedad con un 75% de sensibilidad (42). También en leucemia mieloide aguda se encontró una expresión elevada de miR-21 en médula ósea que al parecer se origina en células blásticas y podría estar involucrado en la fragilidad de linfocitos T en esta enfermedad, con una disminución de la apoptosis al inhibir el miRNA. Esta fragilidad parece llevar a los linfocitos a un perfil de expresión inmunosupresor y protumoral (43).

Sistema nervioso

miR-21 parece tener efecto neuroprotector en lesiones de isquemia-reperfusión, ya que su concentración está disminuida en pacientes con infarto cerebral agudo y aumentada en aquellos con evento cerebrovascular isquémico que fueron tratados con *butylphthalide*. El compuesto parece disminuir la apoptosis y la producción de especies reactivas de oxígeno usando el miRNA como mediador, ya que la inhibición del miRNA disminuyó significativamente estos efectos (44). En shwannoma vestibular miR-21 se ha estudiado como blanco terapéutico, ya que se describió una contribución del miRNA en la proliferación que podría ser disminuida mediante el uso de BRCAT54, que funciona como una esponja interna del miRNA y suprime estos efectos en las células tumorales (45).

Sistema inmune

miR-21 está presente en exosomas derivados de células madre mesenquimales y tiene efecto protector en las defensas antioxidantes de linfocitos T CD4⁺, en donde disminuye los efectos de senescencia, por

lo cual ha sido propuesto como blanco terapéutico para combatir la disfunción inmunitaria relacionada con la edad (46). Los exosomas que contienen miR-21 también se encuentran en orina de pacientes con nefritis lúpica y disminuye su concentración durante fases agudas de la enfermedad y se elevan nuevamente posterior al tratamiento, por lo que se ha propuesto como método no invasivo para monitorizar la actividad de la enfermedad (47).

En niños con la enfermedad de Kawasaki, los niveles de expresión en plasma tanto de miR-21 como de la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) se encuentran elevados y correlacionan entre sí positivamente, por lo que se considera su utilidad como factores de riesgo e indicadores auxiliares del diagnóstico de esta enfermedad (48). La expresión de miR-21 también se encuentra aumentada en la fase aguda de reacciones anafilácticas y en particular, parece producir su efecto a través de células endoteliales (49). Las células del epitelio intestinal pueden captar miR-21 en exosomas y con ello regular la expresión de E-cadherina, una molécula de adhesión celular cuya disminución resulta en la destrucción del epitelio mucoso en colitis ulcerosa (50).

Hipertensión arterial sistémica

La hipertensión es una enfermedad común que con frecuencia causa daño a diferentes órganos antes de presentar manifestaciones clínicas evidentes. Un estudio encontró un incremento en la expresión de miR-21 en pacientes con hipertensión y daño orgánico asintomático que sugieren su utilidad como biomarcador (51). En otro estudio, se encontró relación de la expresión de miR-21 con múltiples parámetros relacionados con hipertensión resistente, como presión arterial promedio en 24 horas, electrolitos en sangre, colesterol y triglicéridos con sensibilidad diagnóstica de 95% y 71% de especificidad (52).

Infecciones.

Las infecciones virales provocan alteraciones en la regulación de los miRNA del organismo hospedero. Los miRNA pueden clasificarse como provirales (cuando favorecen la replicación viral y

la infección) o antivirales, según las acciones que ejerzan en sus genes blanco una vez que el virus ha entrado en la célula huésped (53). Se ha identificado la sobreexpresión de miR-21 en infecciones por virus de la hepatitis B y C, papiloma, Epstein Barr, chandipura y dengue (54,55). En la infección por virus chandipura, que ocasiona una encefalitis aguda, la sobreexpresión de hsa-miR-21-5p condujo a la disminución de la expresión de *PTEN* posterior activación de la vía de señalización PI3K/AKT que promueve a su vez la activación de NF- κ B y la respuesta proinflamatoria (55). En otro estudio, se encontró la subexpresión de la hebra 3p (miR-21-3p) en pacientes con infección por el virus de la influenza H5N1 y células A549 (células humanas de epitelio alveolar basal), lo que conduce a la regulación negativa de la expresión de *FGF2* y da lugar a la replicación acelerada de H5N1 al inhibir la respuesta del interferón tipo I (56). Por otra parte, se ha documentado que las infecciones bacterianas influyen en procesos epigenéticos como la modificación de histonas, la metilación del DNA y la expresión de RNA no codificantes (como son los miRNA) que modulan la respuesta inflamatoria. En células deciduales humanas infectadas con estreptococo grupo B, miR-21 modula la respuesta inflamatoria al regular diferencialmente la expresión de IL-1 β e IL-10 (57).

En sepsis, miR-21 se encontró subexpresado y correlacionó negativamente con la gravedad determinada en la escala de valoración pronóstica de mortalidad APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) que considera la edad, estado fisiológico agudo, condiciones crónicas de salud y citocinas proinflamatorias, entre otros parámetros fisiológicos. La expresión disminuida de miR-21 también promueve el aumento del factor de necrosis tumoral α y de interleucina 6 y estudios de *knockdown* en modelo murino resultaron en elevación de apoptosis y lesión renal aguda por sepsis (58).

Otras funciones estudiadas de miR-21.

Se ha identificado la expresión de miR-21 en vertebrados desde las primeras etapas de su

desarrollo embrionario y es probable que su función en esa fase incluya la degradación del RNA mensajero materno (6). También se ha demostrado que es un factor anti-apoptótico (59) y también está involucrado de manera importante en la morfogénesis ramificada, un proceso básico en el desarrollo de múltiples órganos (6). En células de la granulosa, se ha detectado que miR-21 constituye hasta el 80% de los miRNA unidos al complejo de silenciamiento inducido por RNA (RISC), lo que sugiere que la regulación por miRNA que ocurre en estas células es en su mayoría mediada por miR-21 (60). En inmunidad, miR-21 está involucrado en mantener a los linfocitos T en su fase efectora y en la regulación de la respuesta mediada por linfocitos T cooperadores (6). Un estudio realizado en tejidos gingivales murinos en los que se compararon tejidos con expresión de miR-21 anulada contra tejidos sin alteraciones sugiere que miR-21 regula la autofagia en fibroblastos y promueve la curación de heridas palatinas, aunque el mecanismo por el cual lo hace aún se desconoce (61); mientras que en pólipos nasales relacionados con rinosinusitis crónica sus efectos sobre *PDCD4* incrementan la expresión de IL-10 atenuando la expresión de citocinas proinflamatorias, lo cual sugiere que tendría utilidad como blanco terapéutico en esta condición (62). Su efecto angiogénico tiene particular relevancia en la placenta y su medición en los vasos placentarios ha mostrado indicios de ser útil en la evaluación de la masa fetal (63).

Contrario a la mayoría de los estudios que sugieren que la sobreexpresión de miR-21 puede ser un biomarcador de inflamación, en pacientes con pancreatitis aguda, su expresión está disminuida y se le considera como posible marcador para el diagnóstico, respuesta a tratamiento y pronóstico de esta condición (64). La tabla resume las patologías y procesos biológicos presentados en esta revisión, en los que se ha identificado la expresión variable de miR-21.

Tabla. Patologías y procesos biológicos en los que se ha identificado variación en la expresión de miR-21.

Patología o proceso biológico	Expresión	Referencia	Patología o proceso biológico	Expresión	Referencia
Cáncer pulmonar	↑	14	Intolerancia a la glucosa	↑	39
Cáncer de ovario	↑	15	Leucemia mieloide aguda y crónica	↑	41, 42, 43
Cáncer oral	↑	16	Isquemia cerebral	↓	44
Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello	↑	17	Schwannoma vestibular	↑	45
Enfermedad coronaria	↑	19	Nefritis lúpica	↓	47
Fibrosis y fibrilación atrial	↑	20	Enfermedad de Kawasaki	↑	48
Cardiomiopatía diabética	↓	22	Reacciones anafilácticas	↑	49
Lesiones ateroscleróticas	variable	23	Hipertensión con daño orgánico asintomático	↑	51
Control de regulación circadiana en aterosclerosis	variable	24	Hipertensión resistente	↑	52
Efecto angiogénico	↑	25	Hepatitis B	↑	54
Tensión de cizallamiento en células endoteliale	↑	26	Hepatitis C	↑	54
Enfermedad pulmonar crónica	↑	27	Papilomavirus	↑	54
Lesión pulmonar aguda	↑	28, 29	Epstein Barr	↑	54
Transplante pulmonar	↑	30	Dengue	↑	54
Enfermedad renal crónica	↑	31	Chandipura	↑	55
Enfermedad renal terminal	↑	32	Influenza A virus H5N1	↓	56
Regeneración hepática	↑	33	Infección por estreptococo grupo B	↑	57
Fibrosis hepática	↑	34	Sepsis	↓	58
Adenoma hipofisiario	↑	35	Autofagia de fibroblastos y cicatrización de heridas en tejidos gingivales	↑	61
Espondilitis anquilosante	↑	36	Peso fetal al nacimiento	variable	63
Osteoporosis postmenopáusica	↑	37	Pancreatitis	↓	64
Transformación fibroblástica y degradación de condrocitos	↑	38			

CONCLUSIÓN

miR-21 tiene un papel importante en numerosos procesos biológicos, por lo que ha sido considerado un biomarcador auxiliar para el diagnóstico, pronóstico y/o respuesta a tratamiento en diversas enfermedades. Esto es debido a la gran cantidad de blancos de este miRNA, que incluyen genes que codifican a proteínas que participan en diversas vías comprometidas en procesos fisiológicos normales y patológicos, lo que depende de los niveles de expresión de miR-21 en cada caso.

La evidencia actual reconoce la posible utilidad de miR-21 como biomarcador; sin embargo, se requiere más investigación sobre las interacciones de éste con otros miRNA, la presencia de variantes génicas o mutaciones que alteren los niveles de su expresión y profundizar en los procesos epigenéticos como la metilación del DNA, que podría también modular su expresión con las consecuencias derivadas ya sea de la sub o sobreexpresión de miR-21. La utilidad de miR-21 como blanco terapéutico también requiere de más investigación, pues debe considerarse el riesgo potencial de efectos adversos debido a la cantidad de genes blanco que son regulados por miR-21, lo que es un ejemplo notable de la naturaleza pleiotrópica de la función de los miRNA. Los estudios realizados en miR-21 ofrecen nuevas perspectivas respecto a la comprensión de diversos procesos fisiopatológicos y es probable que en un futuro próximo se extienda y valide su aplicación clínica.

REFERENCIAS

1. Wang S, Wan X, Ruan Q. The MicroRNA-21 in Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci.* 2016 Jun 3;17(6):864. doi: 10.3390/ijms17060864. PMID: 27271606; PMCID: PMC4926398.
2. Saliminejad K, Khorram Khorshid HR, Soleymani Fard S, Ghaffari SH. An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods. *J Cell Physiol.* 2019 May;234(5):5451-5465. doi: 10.1002/jcp.27486. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30471116.
3. Desvignes T, Batzel P, Berezikov E, Eilbeck K, Eppig JT, McAndrews MS, Singer A, Postlethwait JH. miRNA Nomenclature: A View Incorporating Genetic Origins, Biosynthetic Pathways, and Sequence Variants. *Trends Genet.* 2015 Nov;31(11):613-626. doi: 10.1016/j.tig.2015.09.002. Epub 2015 Oct 8. PMID: 26453491; PMCID: PMC4639415.
4. Lawrie CH. MicroRNAs: A brief introduction. In: *MicroRNAs in Medicine.* Lawrie CH (Ed). John Wiley & Sons, Inc. (Singapore). 2014. pp.1-24.
5. Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science.* 2001 Oct 26;294(5543):853-8. doi: 10.1126/science.1064921. PMID: 11679670.
6. Kumarswamy R, Volkmann I, Thum T. Regulation and function of miRNA-21 in health and disease. *RNA Biol.* 2011 Sep-Oct;8(5):706-13. doi: 10.4161/rna.8.5.16154. Epub 2011 Jul 7. PMID: 21712654; PMCID: PMC3256347.
7. Huang Z, Shi J, Gao Y, Cui C, Zhang S, Li J, Zhou Y, Cui Q. HMDD v3.0: a database for experimentally supported human microRNA-disease associations. *Nucleic Acids Res.* 2019 Jan 8;47(D1):D1013-D1017. doi: 10.1093/nar/gky1010. PMID: 30364956; PMCID: PMC6323994.
8. Chen Y, Wang X. miRDB: an online database for prediction of functional microRNA targets. *Nucleic Acids Res.* 2020 Jan 8;48(D1):D127-D131. doi: 10.1093/nar/gkz757. PMID: 31504780; PMCID: PMC6943051.
9. Bartman CM, Oyama Y, Brodsky K, Khailova L, Walker L, Koeppen M *et al.* Intense light-elicited upregulation of miR-21 facilitates glycolysis and cardioprotection through Per2-dependent mechanisms. *PLoS One.* 2017 Apr 27;12(4):e0176243. doi: 10.1371/journal.pone.0176243. PMID: 28448534; PMCID: PMC5407766.
10. Li *et al.* HMDD v2.0: a database for experimentally supported human microRNA and disease associations. *Nucleic Acids Res.* 2014 Jan;42(Database issue):D1070-4.
11. Rufino-Palomares EE, Reyes-Zurita FJ, Lupiáñez JA, Medina PP. MicroRNAs as Oncogenes and Tumor Suppressors. En: *MicroRNAs in Medicine.* Lawrie CH (Ed). John Wiley & Sons, Inc. (Singapore). 2014. pp.223-243.
12. Wang W, Li X, Liu C, Zhang X, Wu Y, Diao M, Tan S, Huang S, Cheng Y, You T. MicroRNA-21 as a diagnostic and prognostic biomarker of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep.* 2022 May 27;42(5): BSR20211653. doi: 10.1042/BSR20211653. PMID: 35441676; PMCID: PMC9093699.
13. Javanmardi S, Aghamaali MR, Abolmaali SS, Mohammadi S, Tamaddon AM. miR-21, An Oncogenic Target miRNA for Cancer Therapy: Molecular Mechanisms and Recent Advancements in Chemo and Radio-resistance. *Curr Gene Ther.* 2017;16(6):375-389. doi: 10.2174/1566523217666170102105119. PMID: 28042781.
14. Alexandre D, Teixeira B, Rico A, Valente S, Craveiro A, Baptista PV *et al.* Molecular Beacon for Detection miRNA-21 as a Biomarker of Lung Cancer. *Int J Mol Sci.*

- 2022 Mar 19;23(6):3330. doi: 10.3390/ijms23063330. PMID: 35328750; PMCID: PMC8955680.
15. Qiu L, Weng G. The diagnostic value of serum miR-21 in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res.* 2022 May 2;15(1):51. doi: 10.1186/s13048-022-00985-3. PMID: 35501921; PMCID: PMC9059364.
 16. Dioguardi M, Spirito F, Sovereto D, Alovisei M, Troiano G, Aiuto R, Garcovich D, Crincoli V, Laino L, Cazzolla AP, Caloro GA, Di Cosola M, Lo Muzio L. MicroRNA 21 Expression as a Prognostic Biomarker in Oral Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Mar 14;19(6):3396. doi: 10.3390/ijerph19063396. PMID: 35329083; PMCID: PMC8948874.
 17. Sheng S, Su W, Mao D, Li C, Hu X, Deng W, Yao Y, Ji Y. MicroRNA-21 induces cisplatin resistance in head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS One.* 2022. Apr 14;17(4):e0267017. doi: 10.1371/journal.pone.0267017. PMID: 35421166; PMCID: PMC9009694.
 18. Yang P, Dong X, Zhang Y. MicroRNA profiles in plasma samples from young metabolically healthy obese patients and miRNA-21 are associated with diastolic dysfunction via TGF- β 1/Smad pathway. *J Clin Lab Anal.* 2020 Jun;34(6):e23246. doi: 10.1002/jcla.23246. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32108968; PMCID: PMC7307369.
 19. Liu W, Li Y, Zhao D. Modulation of Vascular Smooth Muscle Cell Multiplication, Apoptosis, and Inflammatory Damage by miR-21 in Coronary Heart Disease. *Comput Math Methods Med.* 2021 Nov 27; 2021:6942699. doi: 10.1155/2021/6942699. PMID: 34873417; PMCID: PMC8643245.
 20. Chen H, Zhang F, Zhang YL, Yang XC. Relationship between circulating miRNA-21, atrial fibrosis, and atrial fibrillation in patients with atrial enlargement. *Ann Palliat Med.* 2021 Dec;10(12):12742-12749. doi: 10.21037/apm-21-3518. PMID: 35016439.
 21. Tao L, Huang X, Xu M, Qin Z, Zhang F, Hua F *et al.* Value of circulating miRNA-21 in the diagnosis of subclinical diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Endocrinol.* 2020 Dec 1; 518:110944. doi: 10.1016/j.mce.2020.110944. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32717421.
 22. He W, Zhu L, Huang Y, Zhang Y, Shen W, Fang L *et al.* The relationship of MicroRNA-21 and plaque stability in acute coronary syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2019 Nov;98(47):e18049. doi: 10.1097/MD.00000000000018049. PMID: 31764830; PMCID: PMC6882643.
 23. Schober A, Blay RM, Saboor Maleki S, Zahedi F, Winklmaier AE, Kakar MY *et al.* MicroRNA-21 Controls Circadian Regulation of Apoptosis in Atherosclerotic Lesions. *Circulation.* 2021 Sep 28;144(13):1059-1073. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051614. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34233454.
 24. Kilari S, Cai C, Zhao C, Sharma A, Chernogubova E, Simeon M *et al.* The Role of MicroRNA-21 in Venous Neointimal Hyperplasia: Implications for Targeting miR-21 for VNH Treatment. *Mol Ther.* 2019 Sep 4;27(9):1681-1693. doi: 10.1016/j.ymthe.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31326400; PMCID: PMC6731518.
 25. Wang J, Wu M. The up-regulation of miR-21 by gastrodin to promote the angiogenesis ability of human umbilical vein endothelial cells by activating the signaling pathway of PI3K/Akt. *Bioengineered.* 2021 Dec;12(1):5402-5410. doi: 10.1080/21655979.2021.1964895. PMID: 34424813; PMCID: PMC8806924.
 26. Lyall GK, Davies MJ, Ferguson C, Porter KE, Birch KM. In-exercise vascular shear rate during acute continuous and interval exercise: impact on endothelial function and miR-21. *J Appl Physiol (1985).* 2019 Dec 1;127(6):1754-1762. doi: 10.1152/jappphysiol.00156.2019. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31600098.
 27. Go H, Maeda H, Miyazaki K, Maeda R, Kume Y, Namba F *et al.* Extracellular vesicle miRNA-21 is a potential biomarker for predicting chronic lung disease in premature infants. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020 May 1;318(5): L845-L851. doi: 10.1152/ajplung.00166.2019. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32191117.
 28. Liu R, Zhao G, Wang Q, Gong F. Prognostic value of pulmonary ultrasound score combined with plasma miR-21-3p expression in patients with acute lung injury. *J Clin Lab Anal.* 2022 Mar;36(3):e24275. doi: 10.1002/jcla.24275. Epub 2022 Feb 10. PMID: 35141939; PMCID: PMC8906047.
 29. Ge J, Yao Y, Jia H, Li P, Sun W. Inhibition of miR-21 ameliorates LPS-induced acute lung injury through increasing B cell lymphoma-2 expression. *Innate Immun.* 2020 Nov;26(8):693-702. doi: 10.1177/1753425920942574. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32727244; PMCID: PMC7787552.
 30. Bozzini S, Pandolfi L, Rossi E, Inghilleri S, Zorzetto M, Ferrario G *et al.* miRNAs Potentially Involved in Post Lung Transplant-Obliterative Bronchiolitis: The Role of miR-21-5p. *Cells.* 2021 Mar 20;10(3):688. doi: 10.3390/cells10030688. PMID: 33804639; PMCID: PMC8003603.
 31. Lange T, Artelt N, Kindt F, Stracke S, Rettig R, Lendeckel U, Chadjichristos CE, Kavvadas P, Chatziantoniou C, Endlich K, Endlich N. MiR-21 is up-regulated in urinary exosomes of chronic kidney disease patients and after glomerular injury. *J Cell Mol Med.* 2019 Jul;23(7):4839-4843. doi: 10.1111/jcmm.14317. Epub 2019 May 7. PMID: 31066165; PMCID: PMC6584549.
 32. Wu R, Zhou S, Liu M, An H, Wang Z, Liu T. Clinical Significance of miR-21-5p in Predicting Occurrence and Progression of Uremic Vascular Calcification in Patients with End-Stage Renal Disease. *Yonsei Med J.* 2022

- Mar;63(3):252-258. doi: 10.3349/ymj.2022.63.3.252. PMID: 35184427; PMCID: PMC8860934.
33. Parrish A, Srivastava A, Juskeviciute E, Hoek JB, Vadigepalli R. Dysregulation of miR-21-associated miRNA regulatory networks by chronic ethanol consumption impairs liver regeneration. *Physiol Genomics*. 2021 Dec 1;53(12):546-555. doi: 10.1152/physiolgenomics.00113.2021. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34796728; PMCID: PMC8820682.
 34. Makhmudi A, Kalim AS, Gunadi. microRNA-21 expressions impact on liver fibrosis in biliary atresia patients. *BMC Res Notes*. 2019 Mar 29;12(1):189. doi: 10.1186/s13104-019-4227-y. PMID: 30925941; PMCID: PMC6441216.
 35. Xiong Y, Tang Y, Fan F, Zeng Y, Li C, Zhou G *et al*. Exosomal hsa-miR-21-5p derived from growth hormone-secreting pituitary adenoma promotes abnormal bone formation in acromegaly. *Transl Res*. 2020 Jan; 215:1-16. doi: 10.1016/j.trsl.2019.07.013. Epub 2019 Aug 10. PMID: 31469974.
 36. Zou YC, Gao YP, Yin HD, Liu G. Serum miR-21 expression correlates with radiographic progression but also low bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Innate Immun*. 2019 Jul;25(5):314-321. doi: 10.1177/1753425919842932. Epub 2019 Apr 18. PMID: 30997863; PMCID: PMC6830902.
 37. Suarjana IN, Isbagio H, Soewondo P, Rachman IA, Sadikin M, Prihartono J *et al*. The Role of Serum Expression Levels of MicroRNA-21 on Bone Mineral Density in Hypostrogenic Postmenopausal Women with Osteoporosis: Study on Level of RANKL, OPG, TGFβ-1, Sclerostin, RANKL/OPG Ratio, and Physical Activity. *Acta Med Indones*. 2019 Jul;51(3):245-252. PMID: 31699948.
 38. Weng PW, Yadav VK, Pikatan NW, Fong IH, Lin IH, Yeh CT *et al*. Novel NFκB Inhibitor SC75741 Mitigates Chondrocyte Degradation and Prevents Activated Fibroblast Transformation by Modulating miR-21/GDF-5/SOX5 Signaling. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 14;22(20):11082. doi: 10.3390/ijms222011082. PMID: 34681754; PMCID: PMC8538686.
 39. La Sala L, Mrakic-Spota S, Tagliabue E, Prattichizzo F, Micheloni S, Sangalli E *et al*. Circulating microRNA-21 is an early predictor of ROS-mediated damage in subjects with high risk of developing diabetes and in drug-naïve T2D. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Feb 25;18(1):18. doi: 10.1186/s12933-019-0824-2. PMID: 30803440; PMCID: PMC6388471.
 40. Huang C, Luo W, Wang Q, Ye Y, Fan J, Lin L *et al*. Human mesenchymal stem cells promote ischemic repairment and angiogenesis of diabetic foot through exosome miRNA-21-5p. *Stem Cell Res*. 2021 Apr;52:102235. doi: 10.1016/j.scr.2021.102235. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33601096.
 41. Chang WT, Huang TL, Chen ZC, Feng YH. The Expression of MicroRNA-21 in Bone Marrow Fluid is an Indicator of Hematological Disorders and Mortality. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020 Oct 1;21(10):2817-2821. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.10.2817. PMID: 33112535; PMCID: PMC7798149.
 42. Mirza MAB, Guru SA, Abdullah SM, Rizvi A, Saxena A. microRNA-21 Expression as Prognostic and Therapeutic Response Marker in Chronic Myeloid Leukaemia Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019 Aug 1;20(8):2379-2383. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.8.2379. PMID: 31450909; PMCID: PMC6852824.
 43. Moussa Agha D, Rouas R, Najar M, Bouhtit F, Fayyad-Kazan H, Lagneaux L *et al*. Impact of Bone Marrow miR-21 Expression on Acute Myeloid Leukemia T Lymphocyte Fragility and Dysfunction. *Cells*. 2020 Sep 8;9(9):2053. doi: 10.3390/cells9092053. PMID: 32911844; PMCID: PMC7563595.
 44. Zhan L, Pang Y, Jiang H, Zhang S, Jin H, Chen J *et al*. Butylphthalide Inhibits TLR4/NF-κB Pathway by Upregulation of miR-21 to Have the Neuroprotective Effect. *J Healthc Eng*. 2022 Jan 7; 2022:4687349. doi: 10.1155/2022/4687349. PMID: 35035839; PMCID: PMC8759846.
 45. Xiao G, Huang B, Guo M, Long C, Li P, Zhong B *et al*. Long non-coding RNA BRCAT54 sponges microRNA-21 in vestibular schwannoma to suppress cell proliferation. *Bioengineered*. 2022 Feb;13(2):4301-4308. doi: 10.1080/21655979.2022.2031410. PMID: 35137654; PMCID: PMC8973964.
 46. Xiong Y, Xiong Y, Zhang H, Zhao Y, Han K, Zhang J *et al*. hPMSCs-Derived Exosomal miRNA-21 Protects Against Aging-Related Oxidative Damage of CD4⁺ T Cells by Targeting the PTEN/PI3K-Nrf2 Axis. *Front Immunol*. 2021 Nov 23; 12:780897. doi: 10.3389/fimmu.2021.780897. PMID: 34887868; PMCID: PMC8649962.
 47. Tangtanatakul P, Klinchanhom S, Sodsai P, Sutichet T, Promjeen C, Avihingsanon Y *et al*. Down-regulation of let-7a and miR-21 in urine exosomes from lupus nephritis patients during disease flare. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2019 Dec;37(4):189-197. doi: 10.12932/AP-130318-0280. PMID: 30118248.
 48. Zhang R, Wu L, Zhang HJ, Gao XJ, Pan XT, Wang XR *et al*. Expression levels of plasma miRNA-21 and NT-proBNP in children with Kawasaki disease and their clinical significance. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Dec;24(24):12757-12762. doi: 10.26355/eurrev_202012_24175. PMID: 33378024.
 49. Nuñez-Borque E, Fernandez-Bravo S, Rodriguez Del Rio P, Alwashali EM, Lopez-Dominguez D, Gutierrez-Blazquez MD *et al*. Increased miR-21-3p and miR-

- 487b-3p serum levels during anaphylactic reaction in food allergic children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021 Aug;32(6):1296-1306. doi: 10.1111/pai.13518. Epub 2021 May 7. PMID: 33876465; PMCID: PMC8453890.
50. Lu J, Liu D, Tan Y, Deng F, Li R. M1 Macrophage exosomes MiR-21a-5p aggravates inflammatory bowel disease through decreasing E-cadherin and subsequent ILC2 activation. *J Cell Mol Med.* 2021 Mar;25(6):3041-3050. doi: 10.1111/jcmm.16348. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33569850; PMCID: PMC7957199.
51. Yildirim E, Ermis E, Allahverdiyev S, Ucar H, Yavuzer S, Cengiz M. Circulating miR-21 levels in hypertensive patients with asymptomatic organ damage. *Medicine (Baltimore).* 2019 Sep;98(39): e17297. doi: 10.1097/MD.00000000000017297. PMID: 31574853; PMCID: PMC6775376.
52. Kara SP, Ozkan G, Yılmaz A, Bayrakçı N, Güzel S, Geyik E. MicroRNA 21 and microRNA 155 levels in resistant hypertension, and their relationships with aldosterone. *Ren Fail.* 2021 Dec;43(1):676-683. doi: 10.1080/0886022X.2021.1915800. PMID: 33888045; PMCID: PMC8078961.
53. Barbu MG, Condrat CE, Thompson DC, Bugnar OL, Cretoiu D, Toader OD, Suci N, Voinea SC. MicroRNA Involvement in Signaling Pathways During Viral Infection. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Mar 10;8:143. Doi: 10.3389/fcell.2020.00143. PMID: 32211411; PMCID: PMC7075948
54. He G, Ding J, Zhang Y, Cai M, Yang J, Cho WC *et al.* microRNA-21: a key modulator in oncogenic viral infections. *RNA Biol.* 2021 May;18(5):809-817. doi: 10.1080/15476286.2021.1880756. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33499700; PMCID: PMC8078529.
55. Pandey N, Rastogi M, Singh SK. Chandipura virus dysregulates the expression of hsa-miR-21-5p to activate NF- κ B in human microglial cells. *J Biomed Sci.* 2021 Jul 7;28(1):52. doi: 10.1186/s12929-021-00748-0. PMID: 34233673; PMCID: PMC8265105.
56. Shi J, Feng P, Gu T. MicroRNA-21-3p modulates FGF2 to facilitate influenza A virus H5N1 replication by refraining type I interferon response. *Biosci Rep.* 2020 May 29;40(5): BSR20200158. doi: 10.1042/BSR20200158. PMID: 32432671; PMCID: PMC7256676.
57. Castro-Leyva V, Arenas-Huertero F, Espejel-Núñez A, Giono Cerezo S, Flores-Pliego A, Espino Y Sosa S *et al.* miR-21 differentially regulates IL-1 β and IL-10 expression in human decidual cells infected with streptococcus B. *Reprod Biol.* 2022 Mar;22(1):100604. doi: 10.1016/j.repbio.2022.100604. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35033900.
58. Na L, Ding H, Xing E, Zhang Y, Gao J, Liu B *et al.* The predictive value of microRNA-21 for sepsis risk and its correlation with disease severity, systemic inflammation, and 28-day mortality in sepsis patients. *J Clin Lab Anal.* 2020 Mar;34(3):e23103. doi: 10.1002/jcla.23103. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31778243; PMCID: PMC7083453
59. Jazbutyte V, Thum T. MicroRNA-21: from cancer to cardiovascular disease. *Curr Drug Targets.* 2010 Aug;11(8):926-35. doi: 10.2174/138945010791591403. PMID: 20415649.
60. Fitzgerald JB, George J, Christenson LK. Non-coding RNA in Ovarian Development and Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2016;886:79-93. doi: 10.1007/978-94-017-7417-8_5. PMID: 26659488; PMCID: PMC5535786.
61. Ma R, Li X, Tewari N, Liu Y, Bhawal UK, Zeng X. microRNA-21 ameliorates the impairment of autophagy in palatal wound healing. *J Physiol Pharmacol.* 2020 Dec;71(6). doi: 10.26402/jpp.2020.6.14. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33902001.
62. Liu R, Du J, Zhou J, Zhong B, Ba L, Zhang J *et al.* Elevated microRNA-21 Is a Brake of Inflammation Involved in the Development of Nasal Polyps. *Front Immunol.* 2021 Apr 15; 12:530488. doi: 10.3389/fimmu.2021.530488. PMID: 33936025; PMCID: PMC8082185.
63. Shchurevska OD, Zhuk SI. Assessment of correlation between mirnas-21-3p and -210-3p expression in maternal and umbilical cord plasma and fetal weight at birth. *Wiad Lek.* 2021;74(2):236-240. PMID: 33813478.
64. Hu L, Han D, Yu D, Ao D, Yang Z. Circulating Blood miR-155 and miR-21 Promote the Development of Acute Pancreatitis and Can Be Used to Assess the Risk Stratification of Pancreatitis. *J Healthc Eng.* 2021 Dec 14; 2021:2064162. doi: 10.1155/2021/2064162. PMID: 34950438; PMCID: PMC8692001.