

## Papel de los microARN en la Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática

Jorge Luis De-León-Rendón y Jesús Kazuo Yamamoto-Furusho.

### Autor para correspondencia

Jorge Luis De-León-Rendón. Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI, Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F., México. Teléfono +52-55-55733418 Fax: +52-55-56550942. Correo electrónico: bass\_spl@hotmail.com

**Palabras clave:** Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, microARN.  
**Keywords:** idiopathic ulcerative colitis, intestinal inflammatory disease, microRNA



# Papel de los microARN en la Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática

De León-Rendón J, Yamamoto-Furusho J.

## Resumen

La Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática (CUCI) es una enfermedad de origen multifactorial, de curso crónico e incurable que se caracteriza por remisiones y exacerbaciones. A pesar de ampliar el conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares de la inflamación intestinal, su etiología y patogénesis son desconocidas. Los microARN (miARN) son pequeñas regiones de ARN de cadena sencilla, no codificantes, implicadas en la regulación post-transcripcional del 30% de los genes codificadores de proteínas. Las evidencias descritas destacan el importante papel de los miARN como contribuyentes a la susceptibilidad de la CUCI. El objetivo del presente trabajo es revisar el papel de los miARN en la CUCI y destacar su importancia como vía para el descubrimiento de los mecanismos de la enfermedad, su diagnóstico y terapéutica.

**Palabras clave:** *Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, microARN.*

## Role of the microRNA in the idiopathic ulcerative colitis

### Abstract

*The idiopathic ulcerative colitis (IUC) is a disease of multifactorial origin, chronic and incurable characterized by remissions and exacerbations. Despite amplifying the knowledge on the cellular and molecular mechanisms of the intestinal inflammation, its etiology and pathogenesis are unknown. The microRNA (miRNA) are small regions of RNA of simple chain, non-coding, involved in the post-transcriptional regulation of 30% of the protein codifying genes. The evidence described stand out the important role of the miRNA as contributors to the susceptibility of the ICU, noting the importance as means of discovery of the disease mechanisms, its diagnosis and therapeutics.*

**Key words:** *idiopathic ulcerative colitis, intestinal inflammatory disease, microRNA*

Clinica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

#### Autor para correspondencia:

Jorge Luis De-León-Rendón. Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI, Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F., México. Teléfono +52-55-55733418 Fax: +52-55-56550942. Correo electrónico: bass\_spl@hotmail.com

## Introducción

La Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática (CUCI) se define como una inflamación difusa del colon, con compromiso del recto, y que se extiende de manera proximal y continua, localizándose el proceso inflamatorio habitualmente en la mucosa colónica (Figura 1).<sup>1,2</sup>

La lesión histopatológica característica de la CUCI es la presencia de abscesos en las criptas, con un infiltrado inflamatorio de neutrófilos, células plasmáticas y eosinófilos en la lámina propia.<sup>1,2</sup> Los síntomas y la gravedad de esta enfermedad dependerán de la extensión, grado de inflamación, y la actividad de las manifestaciones extraintestinales asociadas, aspectos que le confieren una heterogeneidad clínica significativa.<sup>1,2</sup>

Una variedad de genes que codifican para las proteínas que intervienen en la regulación inmune se han postulado como posibles genes candidatos de susceptibilidad a la enfermedad, incluyendo citocinas como la interleucina (IL)-10, entre otros.<sup>6</sup> Los genes clase II del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) participan en la patogénesis de la CUCI, debido a que sus productos están involucrados en la respuesta inmune. Los estudios de asociación han demostrado que existen diversos alelos del HLA-DR que participan en la susceptibilidad genética en la CUCI, tales como HLA-DRB1\*0103, DRB1\*1502 y DRB1\*12.<sup>5,7</sup>

Se piensa que la CUCI es una enfermedad heterogénea, compleja y poligénica, donde tanto los factores genéticos como ambientales juegan un papel importante para su desarrollo, sin embargo, a pesar de ampliar el conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares de la inflamación intestinal, su etiología y patogénesis son desconocidas.<sup>1,3,4</sup>

## MicroARN

Los microARN (miARN) son pequeñas regiones de ARN de cadena sencilla, no codificantes, de 22 nucleótidos, implicadas en la regulación post-transcripcional del 30% de los genes codificadores de proteínas.<sup>8</sup>

Los miARN fueron descritos por primera vez en 1993, cuando Lee y colaboradores encontraron que el gen *lin-4* controla el desarrollo del nematodo *Caenorhabditis elegans*, al producir regiones de 22 nucleótidos no codificantes de ARN.<sup>9</sup>

Estos pequeños fragmentos de *lin-4* (renombrados posteriormente miARN) poseían complementariedad parcial a la región no traducida 3'UTR del ARN mensajero (ARNm) de *lin-14*, y la expresión de estos fragmentos disminuían la expresión de proteínas de *lin-14*.<sup>10</sup> El descubrimiento posterior de los miARN *let-7* en *C. elegans* y su gran conservación en diferentes especies, incluyendo seres humanos, develó el significado evolutivo de los miARN.<sup>11,12</sup> Más tarde, los investigadores emprendieron la búsqueda de más miARN en moscas, gusanos, seres humanos y otros mamíferos. Desde el descubrimiento de los primeros miARNs, se han descrito más de 1,000 miARN en seres humanos.<sup>13</sup>

Los miARN se transcriben de regiones intrónicas o intergénicas como transcritos primarios de microARN (pri-miARN).<sup>14</sup> El transcrito pri-miARN es procesado por una endonucleasa (Drosha) específica de ARN de doble cadena, que en conjunto con DGR8, a unos ~70 pares de bases dan lugar a un bucle precursor de miARN (pre-miARN).<sup>15</sup> El pre-miARN es exportado al citoplasma a través de la exportina 5.<sup>16,17</sup> Una vez en el citoplasma, la endonucleasa Dicer corta el pre-miARN en pequeños segmentos de ARN de doble cadena, posteriormente, la cadena madura de los miARN dúplex se incorpora al ARN, induciendo un complejo de silenciamiento.<sup>18</sup> Los miARN pueden unirse a secuencias complementarias en regiones blanco de la cadena 3'UTR del ARNm, lo que resulta en la degradación de dichas regiones o en su inhibición transcripcional (Figura 2).<sup>19</sup>

Cada miARN puede dirigirse a cientos de ARNm en un tipo celular, y un solo ARNm es a menudo el blanco de múltiples miARN. Por lo tanto, los miARN contribuyen a la regulación de más de 30% de los genes codificadores de proteínas, y están implicados en el desarrollo, metabolismo, control del ciclo celular, y algunos otros procesos como la fibrosis.<sup>20-22</sup> Los miARN han sido estudiados ampliamente en varios tipos de cáncer y se ha comprobado que son reguladores de genes supresores de tumores y oncogenes.<sup>23</sup> Estudios de miARN en el linfoma y otras neoplasias malignas hematológicas llevaron a esclarecer el papel de los miARN en el sistema inmunológico.<sup>24,25</sup>

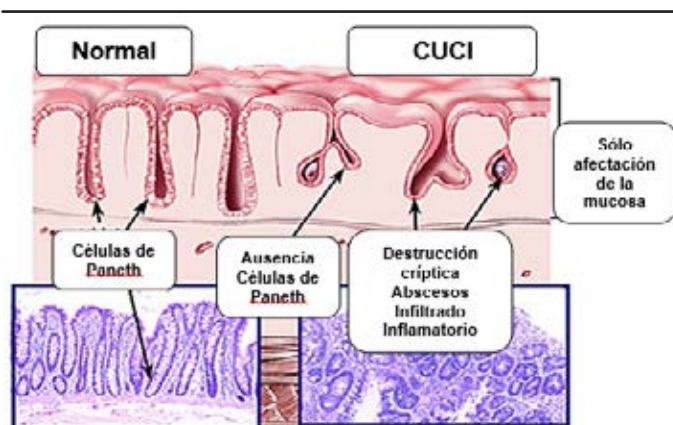


Figura 1. Características macroscópicas e histológicas de la Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática. Tomada y modificada de Johns Hopkins/Clinical Gastroenterology and Hepatology.

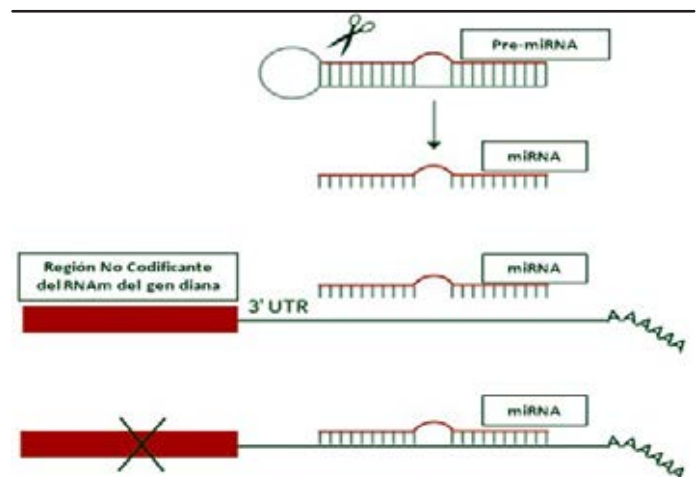


Figura 2. Muestra cómo un miARN regula la actividad post-transcripcional. Se corta de un precursor de horquilla en forma de pre-miARN para formar un miARN maduro. Posteriormente se une a la región no traducida (3'UTR) del ARN mensajero del gen diana e inhibe su traducción. Tomado y modificado de Lee R, Feinbaum R, Ambros V. *Cell* 1993;75:843-854.

## Papel de los miARN en el sistema inmunológico

El papel de los miARN, tanto en el sistema inmune innato como en el adaptativo está siendo ampliamente estudiado.<sup>26</sup> El sistema inmune innato se activa a través del reconocimiento mediante los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), por receptores tipo toll (TLR).<sup>27</sup> Después de reconocer un PAMP, los TLR se unen a proteínas adaptativas, como los miembros de la familia del factor de diferenciación mieloide (MyD88), lo que conduce a la activación de vías de transducción de señales como el factor nuclear kappa-B (NF- $\kappa$ B) y la proteína activada por mitógenos (MAP).<sup>28</sup> Estas vías de transducción de señales, posteriormente, dan lugar a la regulación transcripcional o post-transcripcional de citocinas como el interferón (IFN)  $\gamma$ , IFN- $\beta$ , o factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ .<sup>28,29</sup> En modelos murinos realizados en macrófagos, los ligandos de TLR poliinosínico:ácido policitidílico (poly[I:C]), lipopolisacáridos (LPS) y la citocina IFN- $\beta$  inducen la expresión de miR-155 a través de la MyD88 o el factor de inducción transitoria (TRIF) adaptador de proteínas y la cinasa Jun N-terminal y las vías de señalización de NF- $\kappa$ B. La inducción de miR-155 por IFN- $\beta$  requiere señalización autocrina de TNF- $\alpha$ .<sup>30</sup>

Otro microARN, miR-146 también está implicado en la señalización de TLR en el sistema inmune innato. En monocitos humanos, la expresión de miR-146a y miR146b es inducida por la exposición a ligandos de TLR, LPS, peptidoglicanos y flagelina.<sup>31</sup> MiR-146a reduce la expresión de dos componentes de la cascada de señalización de TLR: el factor asociado al receptor TNF (TRAF)-6 y el receptor asociado a cinasa IL-1 (IRAK). Por tanto, el aumento en la expresión de miR-146a conduce a una retroalimentación negativa que atenúa la respuesta de TLR. Mientras que miR-155 y miR-146 tienen una mayor expresión en macrófagos en respuesta a la estimulación con LPS, la expresión de miR-125b se ve atenuada.<sup>32</sup>

Los miARN juegan un papel importante en el desarrollo de las células T y células B.<sup>33</sup> Se ha detectado que miR-150 regula la transición de los estadios pro- a células pre-B, y que la sobreexpresión de este miARN impide el desarrollo de células B.<sup>34</sup> La expresión de la mayoría de los miARN en células B actúan en la diferenciación celular etapa-específica, y los cambios en la expresión de los miARN pueden ser utilizados para clasificar las subpoblaciones de células B.<sup>34</sup> La mayor expresión de miARN se ha determinado en células T no diferenciadas, y significativamente disminuida en células T efectoras.<sup>35</sup>

## Papel de los miARN en enfermedades autoinmunes

La creciente comprensión de la importancia de los miARN en la inmunidad innata y adaptativa se ha acompañado de numerosos estudios que se han realizado para identificar la expresión de ARNm en trastornos autoinmunes como la psoriasis, el eccema atópico, artritis reumatoide (AR), asma y lupus eritematoso sistémico (LES).<sup>36-41</sup>

En un análisis de microarreglos de miARN en el cual se comparó la piel de pacientes con psoriasis, con eccema atópico y controles sanos, reveló un aumento en la expresión de 12 miARN y disminución en la expresión de 17 miARN en pacientes con psoriasis.<sup>36</sup> El aumento en los niveles de miR-146a en leucocitos de piel psoriásica puede afectar la vía de señalización de TNF- $\alpha$  a través de TRAF-6 e IRAK-1, como ha sido descrito en macrófagos.<sup>31-36</sup> La modulación de la vía de señalización de TNF- $\alpha$  mediada por sus inhibidores constituye un tratamiento eficaz para la psoriasis, ya que ésta citocina está involucrada en la quimio-atracción entre las células inmunes y los queratinocitos.<sup>36,42</sup> Además de la expresión diferencial de los miARN observada en las células inmunológicas, los queratinocitos de pacientes con psoriasis también tienen perfiles de expresión de miARN únicos, siendo una de sus características el aumento en la expresión de miR-203.<sup>36</sup> El Supresor de Señalización de Citocinas 3 (SOCS-3), un blanco putativo de miR-203, se encuentra disminuido en la piel psoriásica, y la deficiencia de SOCS-3 conduce a la activación sostenida de la transducción de señales y la transcripción de STAT-3 (transductor de señal y activador de la transcripción 3) en respuesta a la IL-6, una citocina presente en las lesiones psoriásicas.<sup>36,42</sup> Por lo tanto, la supresión de SOCS-3 por miR-203 puede llevar a la activación sostenida de STAT-3, a la infiltración de la piel con leucocitos y al desarrollo de placas en la psoriasis.<sup>36</sup>

La psoriasis ha llamado la atención por sus características como una enfermedad con respuesta Th17, la expresión de IL-17 se ve incrementada en las lesiones de la piel y el suero de los pacientes con la enfermedad. Ichihara y colaboradores<sup>43</sup> sostienen la hipótesis de que los miARN contribuyen al mecanismo subyacente en la sobreexpresión de la IL-17. Este grupo de investigadores cuantificó los niveles séricos de miR-1266, un regulador antagonista de la IL-17A en pacientes con psoriasis, estos niveles se determinaron con la expectativa de encontrar una disminución en los niveles de miR-1266, lo que puede dar lugar a la inducción de IL-17. Sin embargo, las pruebas realizadas mediante reacción en cadena de la polimerasa reversa (RT-PCR) demostraron que los niveles de miR-1266 en suero fueron considerablemente mayores en los pacientes con psoriasis que en los controles sanos; concluyendo que la presencia de miR-1266 en suero, puede ser un marcador potencial para una nueva enfermedad. Sin embargo, consideran que miR-1266 no regula la expresión directa de IL-17A, pero puede estar implicado en la patogénesis de la psoriasis mediante la regulación de otras moléculas diana.<sup>43</sup>

Se han observado algunos miARN en AR, documentando un aumento en la expresión de miR-155 y miR-146 en fibroblastos sinoviales de pacientes con AR comparado con pacientes con osteoartritis.<sup>37</sup> Además, miR-155 se encuentra incrementado en monocitos CD14+ en el tejido sinovial de pacientes con AR comparado con la cantidad de células CD14+ en sangre periférica.<sup>37</sup>

Como se ha observado en macrófagos estimulados con TNF- $\alpha$ , LPS y poly(I:C) también se aumenta la expresión de miR155 en los fibroblastos sinoviales.<sup>37</sup> El aumento en la expresión de miR-155 se correlaciona con la disminución en la expresión de metaloproteasas MMP-1 y MMP-3 en estas

células.<sup>37</sup> Aunque la acción directa de miR-155 en MMP-1 y MMP-3 no se ha establecido, puede tener un papel regulador de daño tisular inducido por metaloproteasas en AR.<sup>37</sup> Los niveles de miR-146 se encuentran elevados en macrófagos CD68+, algunos subtipos de células T CD3+ y células B CD79+ en tejido sinovial en AR.<sup>38</sup>

En pacientes con LES, la expresión de miR-146a está disminuida en sangre periférica en comparación con los controles sanos.<sup>44</sup> Este hallazgo fue asociado a un aumento en la actividad clínica de la enfermedad y con la reactivación de la vía del IFN tipo I.<sup>44</sup> Al comparar la expresión de miARN en pacientes con LES, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) y controles sanos se identificó un grupo de 13 miARN que tienen el mismo patrón de expresión en LES y PTI.<sup>40</sup> Tres miRNAs (miR-184, miR198 y miR-21) tienen una expresión diferente en LES comparado con los controles pero no existen modificaciones respecto a lo observado en PTI.<sup>40</sup> En biopsias de riñón tomadas de pacientes con nefritis lúpica, se expresaron 66 miRNA en comparación a los controles.<sup>41</sup> Estos miRNA no fueron los mismos que se identificaron en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con LES.<sup>44</sup>

Por tanto, la expresión de miRNA se ha identificado en varios trastornos autoinmunes. Los miARN en células inmunes muestran una expresión variable, mientras que la expresión de algunos miARN es común (miR-155 y miR146a) en distintas enfermedades, ciertos miRNA muestran expresión tejido-específica dependiendo el estadio de la enfermedad.<sup>45</sup>

### Papel de los miRNA en la Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática (CUCI)

Al igual que en los tejidos diana de los pacientes con psoriasis y LES, los pacientes con CUCI también tienen perfiles de expresión de miRNA únicos. Mientras que la expresión de algunos miRNAs es común a otros trastornos autoinmunes relacionados, la mayoría de éstos son únicos.<sup>45</sup> Un estudio realizado por Dalal y Known, en el cual se estudiaron y compararon perfiles de microarreglos de miARN en biopsias de colon de pacientes con CUCI activa, inactiva y controles sanos; reveló que la expresión de tres miARN (miR-192, miR-375, y miR-422b) se encontraba significativamente disminuida en tejidos de pacientes con CUCI, mientras que ocho miARN (miR-16, miR-21, miR-23a, miR24, miR-29a, miR-126, miR-195, y let-7f) se encontraban sobre-expresados en las biopsias de pacientes con CUCI activa. MiR-192 y miR-21 fueron los miRNA asociados a tejidos colónicos humanos con CUCI activa que tuvieron mayor expresión.<sup>45</sup>

Se ha identificado un aumento en la expresión de genes derivados de citocinas y quimiocinas en la mucosa colónica. De éstos, el péptido inflamatorio de macrófagos-2 $\alpha$  (MIP-2 $\alpha$ ), una citocina quimiotáctica, mostró un sitio putativo de unión para el miR-192, y se confirmó su expresión por inmunohistoquímica en el epitelio del colon y algunas células mononucleares de la lámina propia de los tejidos con CUCI activa. Mediante el ensayo de genes reporteros de luciferasa en la línea de células de colon HT29 pudo confirmarse este

sitio de unión entre miR-192 y la región 3'UTR de MIP-2 $\alpha$ . La estimulación con TNF- $\alpha$  provocó un aumento en la expresión de MIP-2 $\alpha$  y la disminución de la misma en miR-192. Experimentos realizados en miR-192 han demostrado que este miARN podría bloquear la estimulación inducida por el TNF- $\alpha$  regulando la expresión de MIP-2 $\alpha$ .<sup>45</sup>

De los tres miARN en los que se encontró una expresión disminuida en CUCI activa, miR-192 se mantuvo sin cambios en la CUCI inactiva en comparación con pacientes sanos, mientras que miR-275 y miR-422b mostraron un incremento en CUCI inactivo. De los ocho miARN con mayor expresión en la CUCI activa, cuatro tenían niveles similares de expresión en CUCI inactiva (miR-23a, miR-16, miR-24, y miR-29a), mientras que la expresión de miR-21, miR-126, miR-195, y let-7f, se observaron consistentemente en los individuos del grupo control. Esta diferencia sugiere que algunos miARN pueden estar involucrados en la respuesta inmune crónica y desregulada, mientras que otros miARN están involucrados sólo en la inflamación aguda.<sup>45</sup>

Algunos reportes de Glinsky sugieren que los polimorfismos de nucleótido sencillo (SNP) asociados con el trastorno bipolar, la enfermedad coronaria, EC, AR, diabetes tipo I y diabetes tipo II tienen homología con algunos miARN.<sup>46</sup> La hipótesis de Glinsky menciona que las alteraciones en la secuencia del ADN asociadas a una gran cantidad de enfermedades humanas, pueden contribuir a fenotipos de la enfermedad mediante la alteración de la función y/o biogénesis de los miARN.<sup>46,47</sup> Específicamente, seis miARN (miR-558, miR-125, miR-199, miR-519, miR-147, y miR-181) tienen homología con SNP relacionados con la EC, y cada uno de estos miARN es homólogo a los SNP asociados a por lo menos dos de las enfermedades mencionadas anteriormente.<sup>47</sup>

Fasseu y colaboradores describen en el locus 14q32.31 a un grupo de tres miARN con alteraciones en la expresión en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII).<sup>48</sup> Con la excepción de miR-382, estos miARN muestran alteraciones en su expresión en tejidos de pacientes con CUCI inactivo (miR-127-3p, miR-370). Estos miARN son intergénicos y constituyen por lo menos dos unidades de transcripción distintos (miR-127 y miR-370). La alteración en la expresión de estos miRNA dentro de esta sub-región cromosómica no es un hallazgo normal, ya que tan sólo la expresión de 3 miARN en CUCI y en la Enfermedad de Crohn (EC), alteró 38 secuencias de DNA localizadas en una región de 44.74 kpb en 14q32.31. Estos autores especulan que la región 14q32.31 puede representar un nuevo, más aún no definido locus de susceptibilidad en EII.<sup>48</sup>

Este mismo grupo de investigadores, hace referencia a la estricta regulación génica de miR-26a, miR-29b, miR-126\*, miR-127-3p y miR-324-3p (miRNA comunes en varios cromosomas) en CUCI inactiva y de EC, sugiriendo que la alteración en la expresión de miARN contribuyen a la fisiopatología de la EII.<sup>48</sup> Curiosamente, la regulación en la expresión de estos miARN se correlaciona con diferentes funciones biológicas. Por ejemplo, se ha demostrado que estos miARN juegan un papel importante en la regulación del ciclo celular o en la tumorigénesis de un amplio espectro de tumores sólidos (miR-26a, miR-29b, miR-127 3p y miR-

324),<sup>49-53</sup> en la regulación de la transición epitelio-mesenquimal y la invasividad (miR-126\*)<sup>54,55</sup> o en el control de la apoptosis (miR-29b y miR-126\*)<sup>56,57</sup> y en relación con la mayor susceptibilidad de cáncer colorrectal (5-10%) en pacientes con EII. Cabe destacar que un estudio reciente ha descrito que la familia de miARN, miR-29, regula la permeabilidad de la membrana intestinal.<sup>58</sup> Esta observación podría estar vinculada con el aumento en la permeabilidad intestinal observada en pacientes con EII.<sup>59</sup>

Bian y colaboradores inspeccionaron el perfil de expresión relacionado a apoptosis con los miARN mediante QRT-PCR en un modelo murino de colitis realizado en ratones con dextrán sulfato de sodio (DSS).<sup>60</sup> Encontrando que la expresión de miR-150 se elevó considerablemente, mientras que c-Myb, un factor de transcripción y un gen diana de miR-150, redujo su expresión significativamente en el tejido colónico después del tratamiento con DSS. Curiosamente, la elevación de miR-150 y baja regulación de c-Myb también se observaron en biopsias de tejido colónico de pacientes con CUCI, en comparación con un grupo control sano. Otro hallazgo que apoya la presencia del proceso apoptótico inducido por DSS en células colónicas es la disminución en la expresión de Bcl-2, una proteína anti-apoptótica que se sabe también es regulada por c-Myb. En conjunto, la expresión obligada de pre-miR-150 en células epiteliales de colon HT29, los niveles elevados de miR-150 y la disminución de c-Myb y de Bcl-2, aumentan la apoptosis celular. Este estudio presenta la primera evidencia de que el miR-150 y su blanco, el factor de transcripción c-Myb pueden servir como un nuevo mecanismo que subyace a la alteración del epitelio del colon en la colitis inducida por DSS en un modelo murino y en el desarrollo de CUCI en humanos.<sup>60</sup>

## Estudio de los miARN en sangre periférica

Recientemente, la detección de miARN en sangre periférica se ha extendido a trastornos autoinmunes.<sup>40,61,62</sup> Debido a que los mecanismos de estas enfermedades incluyen la acción de los glóbulos blancos, estos estudios se han realizado en células mononucleares en sangre periférica (PBMC). Actualmente, los perfiles de expresión de miARN en PBMCs más estudiados se encuentran AR y LES.<sup>40,41,62,63</sup> Sin embargo, se

ha documentado el incremento de nueve miRNA (miR-28-5p, miR-151-5p, miR-199a-5p, miR-340, miRplus-E1271, miR-3180-3p, miRplus-E1035, miRplus-E1153, y miRplus-F1159) en sangre periférica de pacientes con CUCI activa, pero no en CUCI inactiva. MiR-103-2\*, miR-262-3p, y miR-532-3p se encontraron elevados en sangre de pacientes con CUCI, tanto activos como inactivos mientras que miR-505\* se encontró disminuido en ambos grupos.<sup>45</sup>

Un estudio realizado por Wu y colaboradores demostraron que los miARN encontrados en la EC no son similares a los de la CUCI, ni en biopsias de tejido colónico ni en sangre periférica.<sup>64</sup>

Debido a que los miARN en sangre periférica asociados a CUCI no son los mismos que los que se encuentran en otros trastornos inflamatorios, estos miARN probablemente constituyan un mecanismo patogénico único para esta enfermedad en lugar de ser parte de una respuesta inflamatoria generalizada.<sup>64</sup>

## Conclusión

La CUCI es la entidad más frecuente de EII en México, la cual está caracterizada por una inflamación intestinal desregulada y daño a la mucosa intestinal. Se ha reportado que la CUCI es una enfermedad heterogénea, compleja y poligénica, donde tanto los factores genéticos como ambientales juegan un papel importante para su desarrollo; sin embargo, a pesar de ampliar el conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares de la inflamación intestinal, su etiología y patogénesis continúan siendo desconocidas.

Las evidencias descritas destacan el importante papel de los miARN en diversas enfermedades inflamatorias crónicas, así como en la susceptibilidad de la EII. Por tanto, su estudio podría ayudar a desentrañar los mecanismos que participan en la recaída en pacientes con CUCI (por ejemplo, la identificación de redes de genes) y al desarrollo de nuevos biomarcadores para la detección de la enfermedad. El papel de los miARN en la CUCI representa una nueva vía para el descubrimiento de los mecanismos de la enfermedad, su diagnóstico y terapéutica.

## Referencias bibliográficas

- Podolsky D.K. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med.* 2002 Aug 8;347(6):417-29.
- Sartor RB. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology Clinics of North America* 1995; 475-507.
- Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998; 115: 182-205.
- Morahan G, Morel L. Genetics of autoimmune diseases in humans and in animal models. *Curr Opin Immunol* 2002; 14: 803-11.
- Cho J. Update on inflammatory bowel disease genetics. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2: 434-9.
- Yamamoto Furusho JK. Immunogenetics of chronic ulcerative colitis. *Rev Invest Clin* 2003; 55(6): 705-10.
- G. Gallagher. Interleukin-19: Multiple roles in immune regulation and disease. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2010; 21:345-352.
- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell.* 2004;116:281-297.
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell.* 1993;75:843-854.
- Wightman B, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell.* 1993;75:855-862.
- Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature.* 2000;403:901-906.
- Pasquinelli AE, Reinhart BJ, Slack F, et al. Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA. *Nature.* 2000; 408:86-89.
- Griffiths-Jones S, Saini HK, van Dongen S, Bateman A, Enright AJ. miRBase: tools for microRNA genomics. *Nucleic Acids Res.* 2008;36: D154-D158.
- Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science.* 2001;294: 853-858.
- Lee Y, Ahn C, Han J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature.* 2003;425:415-419.
- Han J, Lee Y, et al. The Drosha-DGCR8 complex in primary microRNA processing. *Genes Dev.* 2004;18:3016-3027.
- Lund E, Guttlinger S, Calado A, Dahlberg JE, Kutay U. Nuclear export of microRNA precursors. *Science.* 2004;303:95-98.
- Khvorova A, Reynolds A, Jayasena SD. Functional siRNAs and miRNAs exhibit strand bias. *Cell.* 2003;115:209-216.
- Zeng Y, Yi R, Cullen BR. MicroRNAs and small interfering RNAs can inhibit mRNA expression by similar mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA.*

- 2003;100:9779-9784.
20. Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell*. 2005;120:15-20.
  21. Guarnieri DJ, DiLeone RJ. MicroRNAs: a new class of gene regulators. *Ann Med*. 2008;40:197-208.
  22. Jiang X, Tsitsiou E, Herrick SE, Lindsay MA. MicroRNAs and the regulation of fibrosis. *FEBS J*. 2010;277:2015-2021.
  23. Garzon R, Calin GA, Croce CM. MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Med*. 2009;60:167-169.
  24. Malumbres R, Sarosiek KA, Cubedo E, et al. Differentiation stage-specific expression of microRNAs in B lymphocytes and diffuse large B-cell lymphomas. *Blood*. 2009;113:3754-3764.
  25. Calin GA, Ferracin M, Cimmino A, et al. A MicroRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2005;353:1793-1801.
  26. Lu LF, Liston A. MicroRNA in the immune system, microRNA as an immune system. *Immunology*. 2009;127:291-298.
  27. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:335-376.
  28. Dunne A, O'Neill LA. Adaptor usage and Toll-like receptor signaling specificity. *FEBS Lett*. 2005;579:3330-3335.
  29. Kracht M, Saklatvala J. Transcriptional and post-transcriptional control of gene expression in inflammation. *Cytokine*. 2002;20:91-106.
  30. O'Connell RM, Taganov KD, Boldin MP, Cheng G, Baltimore D. MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:1604-1609.
  31. Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, Baltimore D. NF- $\kappa$ B dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:12481-12486.
  32. Tili E, Michaille JJ, Cimino A, et al. Modulation of miR-155 and miR-125b levels following lipopolysaccharide/TNF $\alpha$  stimulation and their possible roles in regulating the response to endotoxin shock. *J Immunol*. 2007;179:5082-5089.
  33. Chen CZ, Li L, Lodish HF, Bartel DP. MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation. *Science*. 2004;303:83-86.
  34. Zhou B, Wang S, et al. miR-150, a microRNA expressed in mature B and T cells, blocks early B cell development when expressed prematurely. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:7080-7085.
  35. Wu H, Neilson JR, Kumar P, et al. miRNA profiling of naive, effector and memory CD8 T cells. *PLoS One*. 2007;2:e1020.
  36. Sonkoly E, Wei T, Janson PC, et al. MicroRNAs: novel regulators involved in the pathogenesis of psoriasis? *PLoS One*. 2007;2:e610.
  37. Stanczyk J, Pedrioli DM, Brentano F, et al. Altered expression of MicroRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1001-1009.
  38. Nakasa T, Miyaki S, Okubo A, et al. Expression of microRNA-146 in rheumatoid arthritis synovial tissue. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1284-1292.
  39. Tan Z, Randall G, Fan J, et al. Allele-specific targeting of microRNAs to HLA-G and risk of asthma. *Am J Hum Genet*. 2007;81:829-834.
  40. Dai Y, Huang YS, Tang M, et al. Microarray analysis of microRNA expression in peripheral blood cells of systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2007;16:939-946.
  41. Dai Y, Sui W, et al. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in renal biopsies of lupus nephritis patients. *Rheumatol Int*. 2009;29:749-754.
  42. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007;445:866-873.
  43. Ichihara A, Jinnin M, Oyama R, et al. Increased serum levels of miR-1266 in patients with psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol*. 2011 Nov 30. [Epub ahead of print].
  44. Tang Y, Luo X, Cui H, et al. MicroRNA-146A contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1065-1075.
  45. Sushila R, Dalal, John H. Kwon. The Role of MicroRNA in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology* 2010; 11(6).
  46. Glinsky GV. An SNP-guided microRNA map of fifteen common human disorders identifies a consensus disease phenocode aiming at principal components of the nuclear import pathway. *Cell Cycle*. 2008;7:2570-2583.
  47. Glinsky GV. Disease phenocode analysis identifies SNP-guided microRNA maps (MirMaps) associated with human "master" disease genes. *Cell Cycle*. 2008; 7:3680-3694.
  48. Fasseu M, Treton X, et al. Identification of Restricted Subsets of Mature microRNA Abnormally Expressed in Inactive Colonic Mucosa of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *PLoS ONE* 2010; 5(10): e13160. doi:10.1371/journal.pone.0013160.
  49. Xu H, Cheung IY, Guo HF, Cheung NK. MicroRNA miR-29 modulates expression of immunoinhibitory molecule B7-H3: potential implications for immune based therapy of human solid tumors. *Cancer Res* 2009; 69: 6275-81.
  50. Kota J, Chivukula RR, et al. Therapeutic microRNA delivery suppresses tumorigenesis in a murine liver cancer model. *Cell* 2009; 137: 1005-17.
  51. Flavin R, Smyth P, et al. miR-29b expression is associated with disease-free survival in patients with ovarian serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 641-7.
  52. Sander S, Bullinger L, Wirth T. Repressing the repressor: a new mode of MYC action in lymphomagenesis. *Cell Cycle* 2009; 8: 556-9.
  53. Yan LX, Huang XF, et al. MicroRNA miR-21 overexpression in human breast cancer is associated with advanced clinical stage, lymph node metastasis and patient poor prognosis. *Rna* 2008; 14: 2348-60.
  54. Ferretti E, De Smaele E, et al. Concerted microRNA control of Hedgehog signalling in cerebellar neuronal progenitor and tumour cells. *Embo J* 2008; 27: 2616-27.
  55. Gebeshuber CA, Zatloukal K, Martinez J. miR-29a suppresses tristetrapirolin, which is a regulator of epithelial polarity and metastasis. *EMBO Rep* 2009;10: 400-5.
  56. Musiyenko A, Bitko V, Barik S. Ectopic expression of miR-126\*, an intronic product of the vascular endothelial EGF-like 7 gene, regulates protein translation and invasiveness of prostate cancer LNCaP cells. *J Mol Med* 2008; 86: 313-22.
  57. Park SY, Lee JH, Ha M, Nam JW, Kim VN. miR-29 miRNAs activate p53 by targeting p85 alpha and CDC42. *Nat Struct Mol Biol* 2009; 16: 23-9.
  58. Li Z, Lu J, et al. Distinct microRNA expression profiles in acute myeloid leukemia with common translocations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105: 15535-40.
  59. Zhou Q, Souba WW, Croce CM, Verne GN. MicroRNA-29a regulates intestinal membrane permeability in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010; 59: 775-84.
  60. Hollander D. Intestinal permeability, leaky gut, and intestinal disorders. *Curr Gastroenterol Rep*. 1999; 1: 410-6.
  61. Bian Z, Li L, et al. Role of miR-150-targeting c-Myb in colonic epithelial disruption during dextran sulphate sodium-induced murine experimental colitis and human ulcerative colitis. *J Pathol*. 2011; 225(4):544-53. doi: 10.1002/path.2907.
  62. Pauley KM, Satoh M, et al. Upregulated miR-146a expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:R101.
  63. Te JL, Dozmorov IM, et al. Identification of unique microRNA signature associated with lupus nephritis. *PLoS One*. 2010;5:e10344.
  64. Wu F, Guo NJ, et al. Peripheral blood MicroRNAs distinguish active ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Sept 1; Epub ahead of print.