



## "MicroRNAs": Una opción emergente para el diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

\*Ana Belén Mendoza-Soto

### INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una epidemia creciente que plantea una gran amenaza para la salud mundial. Se estima que actualmente 527 millones de personas alrededor del mundo tienen DM y que en los próximos 25 años la prevalencia mundial aumentará alrededor de un 46%. La DM es una afección grave crónica que ocurre cuando se elevan los niveles de glucosa en la sangre, debido a que el organismo no puede producir suficiente hormona insulina o no la puede utilizar eficazmente. La insulina es una hormo-

\* Investigador posdoctoral del Centro Interdisciplinario de Investigación para el Desarrollo Integral Regional Unidad Sinaloa (CIIDIR, IPN)  
E-mail: mendozasotoab@gmail.com

# Boletín de la Evidencia

Enero-febrero, 2022

Suplemento 1 Vol. 4 Núm 1.

ISSN: 2683-1422

na esencial producida en el páncreas que permite que la glucosa del torrente sanguíneo entre en las células del cuerpo donde se convierte en energía o se almacena. La insulina también es esencial para el metabolismo de proteínas y grasas. Una falta de insulina, o la incapacidad de las células para responder a ella, conduce a niveles elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia), indicador clínico de la DM. Un déficit de insulina, si no se controla a largo plazo, puede causar daño a muchas de las funciones de los órganos del cuerpo, lo que puede llevar a la discapacidad y causar complicaciones de salud como enfermedades cardiovasculares, daño neurológico (neuropatía), daño renal (nefropatía), daño vascular periférico (amputación de miembros inferiores) y enfermedades oculares (principalmente afectando la retina) resultando en pérdida visual e incluso la ceguera.<sup>1</sup> No obstante, si el tratamiento y control de la DM son adecuados, dichas complicaciones pueden evitarse.

Los tipos de DM más frecuentes en la clínica son la diabetes tipo 1 (DM1), causada por un proceso autoinmune en el cual el sistema inmunológico ataca a las células beta productoras de insulina del páncreas. Como resultado, el cuerpo produce muy poca o nada de insulina. Las causas de este proceso destructivo no se comprenden completamente, pero una explicación probable es que la combinación de susceptibilidad genética (conferida por un gran número de genes) y un desencadenante ambiental, como una infección viral, toxinas o algunos factores dietéticos podrían estar implicados en el inicio de la reacción autoinmune.<sup>2</sup> La DM1 se observa con mayor frecuencia en niños y adolescentes, aunque puede desarrollarse a cualquier edad.<sup>3</sup> Asimismo, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), es el tipo más común de diabetes, representa alrededor del 90% de todos los casos de diabetes en todo el mundo. En la DM2, la respuesta a la insulina está disminuida, y esto se define como resistencia a la insulina, teniendo como resultado hiperglucemia. Durante este estado, la insulina es ineficaz y se contrarresta inicialmente con un aumento en la producción de insulina para mantener la homeostasis de la glucosa, pero con el tiempo, la producción de insulina disminuye, debido a la falla de las células beta pancreáticas para mantenerse al día con la demanda, lo que da como resultado una alteración metabólica compleja vinculada con estrés oxidante y un proceso inflamatorio crónico.<sup>3</sup> La DM2 se observa con mayor frecuencia en personas mayores de 45 años, aunque se presenta cada vez más frecuente en niños, adolescentes y adultos jóvenes, debido a los crecientes niveles de obesidad, inactividad física y dietas ricas en carbohidratos.<sup>1,4</sup>

La DM2 puede tener síntomas similares a los de la DM1, tales como polidipsia (tomas agua en abundancia), poliuria (orinar con mayor frecuencia y cantidad), nicturia (levantarse a orinar por la noche), polifagia (comer en demasía) y pérdida de peso (no intencional), no obstante la evolución y severidad en general en más intensa en la DM1. Como resultado, de la sintomatología menos evidente en la DM2, a menudo hay un largo período previo al diagnóstico; entre un tercio y la mitad de las personas con DM2 en la población puede no ser diagnosticada, por lo que es necesario llevar a cabo estudios de detección, sobre todo cuando se tiene factores de riesgo, tales como antecedentes genéticos (familiares con DM2), obesidad, sedentarismo y mayor edad ( $\geq 45$  años).<sup>1-4</sup> En este sentido, si el diagnóstico no se realiza de manera oportuna, se pueden presentar las complicaciones cardiovasculares, neurológicas, oftalmológicas antes mencionadas, además de problemas infecciosos de vías urinarias asintomáticas, úlceras en las extremidades inferiores que cicatrizan mal, hipertensión arterial y accidentes cerebrovasculares, las cuales pueden conducir al diagnóstico.<sup>5</sup>

# Boletín de la Evidencia

Enero-febrero, 2022

Suplemento 1 Vol. 4 Núm 1.

ISSN: 2683-1422

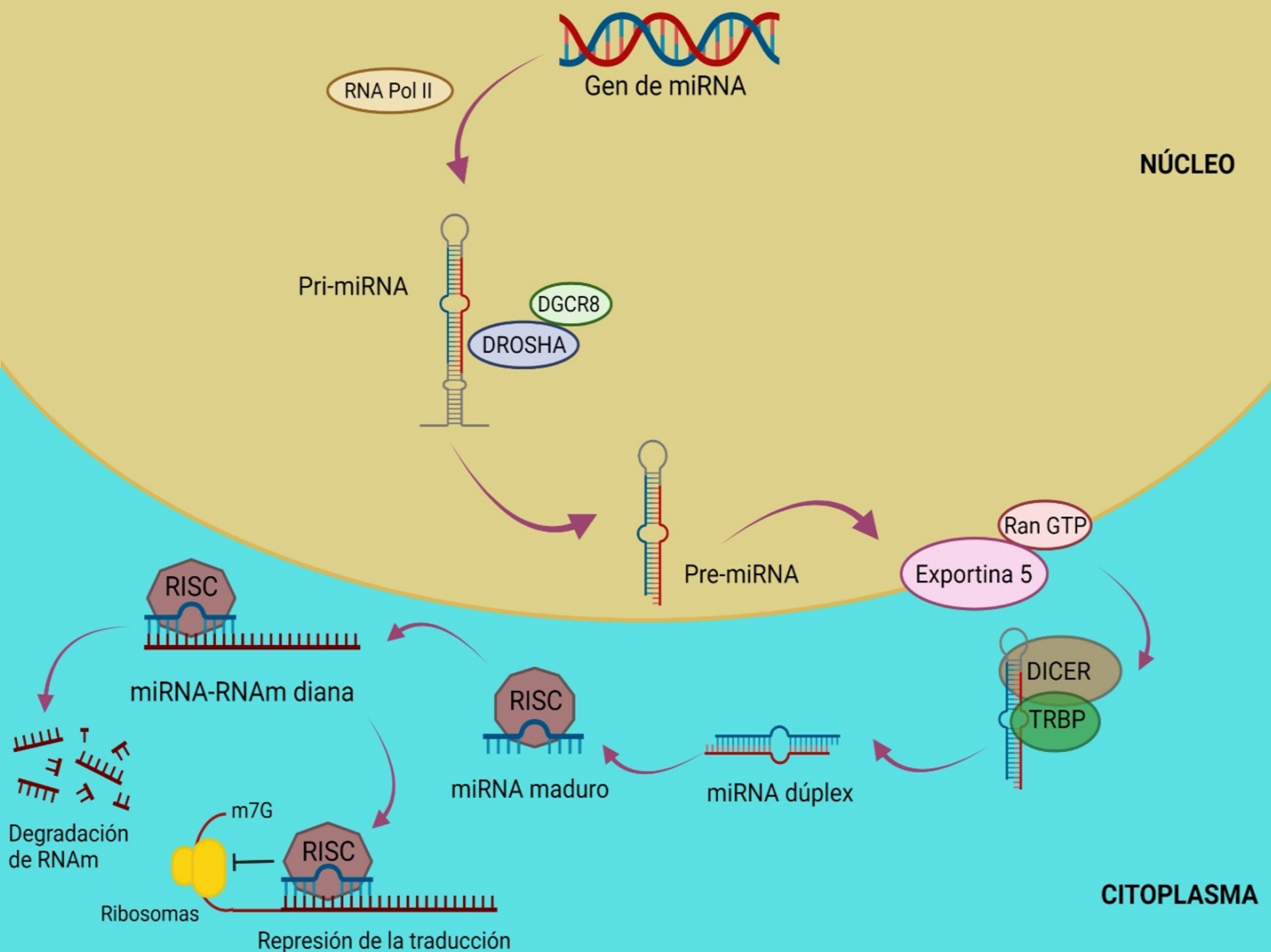


Figura 1. Biogénesis y acción de los miRNAs. Los genes de miRNAs generalmente son transcritos por la RNA polimerasa II para producir los grandes transcritos primarios denominados pri-miARN, que son escindidos por un complejo de microprocesadores, compuesto por la proteína de unión a ARN DGCR8 y la RNasa tipo III Drosha, en un tallo-bucle de ~85 nucleótidos, estructura llamada pre-miARN. Después del transporte por el complejo Ran/GTP/Exportina 5 del núcleo al citoplasma, los pre-miRNA son procesados por el complejo de la enzima RNasa III Dicer/TRBP a un dúplex miRNA/miRNA\* de ~18–22 nucleótidos. Una vez que se desenrolla el dúplex, el miRNA maduro se incorpora a un complejo proteico denominado RISC. Un RISC cargado con el miRNA media el silenciamiento génico a través de la escisión y degradación del RNAm, o la represión de la traducción, según la complementariedad entre el miRNA y el RNAm diana.

# Boletín de la Evidencia

Enero-febrero, 2022

Suplemento 1 Vol. 4 Núm 1.

ISSN: 2683-1422

La genética de DM2 es compleja y no se entiende claramente, la búsqueda de genes de la diabetes y los marcadores de riesgo que pudieran ayudar a un diagnóstico temprano se complica por la heterogeneidad de la enfermedad metabólica. Se han identificado algunas variantes genéticas asociadas con DM2 mediante estudios de asociación de genoma completo (*Genome-wide association studies*, GWAS por sus siglas en inglés),<sup>6</sup> el cual es un enfoque utilizado en la investigación genética para asociar variaciones genéticas específicas con ciertas enfermedades, este método implica el análisis de los genomas completos de muchas personas y la búsqueda de marcadores genéticos que se pueden utilizar para predecir la presencia de una enfermedad. Una vez que dichos marcadores genéticos son identificados, se pueden usar para entender cómo los genes contribuyen a la enfermedad y desarrollar mejores estrategias de prevención y tratamiento.<sup>7</sup> Sin embargo, desde el primer estudio GWAS de DM2, las variantes genéticas identificadas se han asociado modestamente con DM2 y representan solo alrededor del 10% del riesgo genético.<sup>8</sup> Otra dificultad para la identificación de biomarcadores genéticos para DM2 es el origen étnico, ya que las variantes genéticas pueden ser específicas de una etnia.

## IMPORTANCIA CLÍNICA DE LOS microRNAs

En los últimos años ha habido un gran progreso en la caracterización de las bases genéticas que predisponen el desarrollo de distintas enfermedades. Los microRNAs (miRNAs) se han situado como biomarcadores moleculares para el diagnóstico, el pronóstico y la predicción de la respuesta terapéutica en distintas patologías.

Los miRNAs son pequeñas moléculas de RNA de 18-25 nucleótidos, no codificantes para proteínas, que se expresan de manera endógena en organismos multicelulares y cuya función es el control de la expresión génica, principalmente por represión a nivel postranscripcional mediante la inhibición o degradación de uno o más ácidos ribonucleicos mensajeros (RNAm) diana o a nivel traduccional (Figura 1). Están involucrados en diversas funciones biológicamente importantes, desde el desarrollo y la proliferación celular, hasta apoptosis y metabolismo, así como en procesos fisiológicos y fisiopatológicos, incluyendo el cáncer y la angiogénesis.<sup>9</sup> Varios estudios han reportado la función de miRNAs intracelulares en el mantenimiento y regulación de la masa de las células pancreáticas beta, vías de señalización de insulina y la secreción de insulina estimulada por la glucosa, lo que convierte a estas pequeñas moléculas en candidatos ideales para descubrir las complejidades moleculares de la DM2.<sup>10</sup> Además de su expresión intracelular y función, también se han identificado miRNAs en sangre, orina, lágrimas y saliva.<sup>8</sup>

## LOS microRNAs PARA EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE DM2

Los miRNA-499, miRNA-15a y miRNA-15b son algunos de los miRNAs circulatorios que han mostrado una disminución en eritrocitos (constituyen más del 90% de la población celular en sangre periférica), han sido identificados como biomarcadores de prediabetes y DM2. También se ha encontrado que la expresión de estos miRNAs se correlaciona con varias características clínicas asociadas con DM2, inclu-

# Boletín de la Evidencia

Enero-febrero, 2022

Suplemento 1 Vol. 4 Núm 1.

ISSN: 2683-1422

yendo la prueba de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y el índice de masa corporal (IMC), lo que los posiciona como candidatos ideales para los marcadores de riesgo genético.<sup>11</sup>

Los miRNAs son estables en la circulación y se expresan consistentemente entre individuos de la misma especie, y diferencialmente entre muestras de personas sanas y enfermas, sirviendo como candidatos ideales para un diagnóstico temprano.<sup>12</sup>

Otro miRNA importante identificado en un estudio realizado por Zampetaki *et al.* (2010), es miR-126, que presentó niveles muy bajos al inicio en los participantes normoglucémicos que luego desarrollaron DM durante un periodo de seguimiento de 10 años.<sup>13</sup> Este hallazgo destaca el poder predictivo de miR-126 para identificar a los participantes del estudio que estaban en riesgo para desarrollar diabetes posteriormente. También el aumento de miR-7 en suero de pacientes con DM2 y en pacientes con DM2 asociado a complicaciones microvasculares podría tener potencial prometedor como un marcador para la DM2 y sus complicaciones microvasculares.<sup>14</sup>

MiR210 también se ha reportado como un miRNA que se incrementa en suero de pacientes con retinopatía diabética, la cual es una complicación microvascular común en los pacientes con DM2, y se ha correlacionado positivamente con HbA1c, HOMA-IR (modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina) y glucosa plasmática en ayunas. Por tal motivo, el miR-210 podría servir como un marcador para diferenciar a los pacientes con retinopatía diabética de los controles sanos y de pacientes con diabetes simple, destacando el potencial diagnóstico de este miRNA, ya que además de servir como biomarcador de diagnóstico en pacientes con retinopatía diabética puede tener una utilidad pronóstica, para predecir su desarrollo y la gravedad de la enfermedad.<sup>15</sup>

En un estudio en el que se compararon pacientes con DM2 con y sin retinopatía diabética, se observó una asociación con niveles plasmáticos más altos de miR-25-3p y miR-320b, así como niveles bajos de miR-495-3p en los pacientes diabéticos con retinopatía.<sup>16</sup> Estos hallazgos apoyan el uso de miRNAs circulantes como marcadores moleculares emergentes útiles para el diagnóstico y pronóstico de la DM2.

## LOS microRNAs PARA EL TRATAMIENTO DE DM2

Los miRNAs también son una opción emergente para el tratamiento de DM2. En este sentido, el miR-139-5p podría ser un objetivo terapéutico importante en el tratamiento de la diabetes.<sup>17</sup> La disfunción de las células endoteliales (EC), una de las principales características de la vasculopatía diabética, comprende el deterioro en la migración, formación de tubos, proliferación y angiogénesis, así como alteraciones en la vasodilatación e integridad vascular, además las células progenitoras endoteliales (EPC) de los diabéticos adultos se reducen en número, las cuales también muestran propiedades proangiogénicas embotadas que deterioran la homeostasis y regeneración.<sup>18</sup> Estas complicaciones vasculares diabéticas ocasionan la mayoría de las muertes y discapacidades relacionadas con la diabetes, incluyendo extremidades isquémicas críticas, la principal causa de amputación de extremidades; así como en la cicatrización de heridas diabéticas, la respuesta angiogénica atenuada es el factor principal que causa las úlceras persistentes del pie diabético.<sup>18</sup>

# Boletín de la Evidencia

Enero-febrero, 2022

Suplemento 1 Vol. 4 Núm 1.

ISSN: 2683-1422

En el año 2015 se demostró que miR-139-5p inhibe la metástasis y progresión de múltiples tumores.<sup>19</sup> Los genes diana de miR-139-5p que inhiben la proliferación celular o la migración y la invasión son la proteína activadora 1 (AP-1), receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, receptor del factor de motilidad autocrino endógeno, NOTCH1 y Rho-quinasa 2 y se ha demostrado que la mayoría de ellos están involucrados en la angiogénesis. Recientemente se demostró que una alta expresión de miR-139-5p debido a condiciones diabéticas inhibe la vía c-jun, la cual es una vía de señalización que se ha involucrado en la proliferación y supervivencia de células endoteliales,<sup>17</sup> así como activa la expresión de la proteína anti-apoptótica Bcl-XL en respuesta a la señalización del factor de crecimiento, los cuales protegen las EC humanas primarias de la apoptosis.<sup>20,21</sup> Además, este miRNA también regula a la baja la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y factor de crecimiento derivado de plaquetas B (PDGF-B), lo que lleva a una disminución en la migración, proliferación y formación del tubo de células endoteliales formadoras de colonias (ECFC), que posteriormente reduce la supervivencia de las EC, lo cual indica que miR-139-5p es un fuerte candidato para el deterioro de la función de las EC en condiciones diabéticas.<sup>17</sup> Por lo tanto, la regulación positiva de miR-139-5p inducida por diabetes podría ser una diana terapéutica importante en la reparación y regeneración de la lesión vascular diabética, sería de gran interés verificar si la regulación negativa de miR-139-5p podría revertir los defectos en las ECFC en diabéticos, ya que las ECFC es un subgrupo clave de EPCs involucrado en las propiedades de reparación angiogénica (Figura 2).

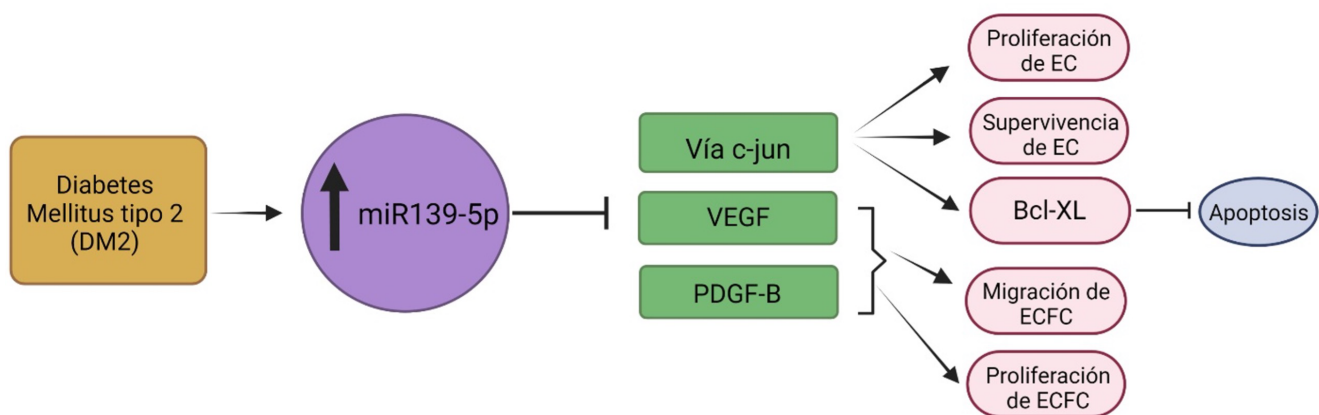


Figura 2. Regulación de miR139-5p en Diabetes Mellitus 2. La diabetes induce la expresión de miR139-5p lo cual inhibe la vía c-jun y la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y factor de crecimiento derivado de plaquetas B (PDGF-B). La vía c-jun promueve la proliferación y supervivencia de células endoteliales (EC), así como activa la expresión de la proteína anti-apoptótica Bcl-XL. VEGF y PDGF-B promueven la migración y proliferación de células endoteliales formadoras de colonias (ECFC). Debido a la inhibición de la vía c-jun, VEGF y PDGF-B dada por la inducción de la expresión de miR139-5p, se reduce la supervivencia de las EC así como la proliferación de las ECFC.

## CONCLUSIONES

El estudio de los miRNAs como biomarcadores en diferentes patologías como cáncer y enfermedades autoinmunes ha sido ampliamente estudiado, sin embargo, en enfermedades como la DM, aún hay mucho que estudiar, ya que podría beneficiar para un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno. En este sentido, los miRNAs además de ser útiles como biomarcadores moleculares para el diagnóstico y pronóstico, también se han convertido en una opción emergente para la intervención terapéutica de la DM, porque a diferencia del fármaco convencional que modula terapéuticamente un solo gen objetivo, los miRNAs pueden modular simultáneamente múltiples genes y niveles de un proceso patológico, lo que brinda un mayor potencial para el control de dicha enfermedad. Además, como ha sido señalado, uno de los factores que se deben considerar para la identificación de biomarcadores genéticos para DM2 es el origen étnico, por lo cual también es importante el análisis de los miRNAs como biomarcadores en estudios en humanos de diferentes zonas geográficas principalmente en zonas de alta incidencia y prevalencia de DM2 como es el caso de México.

Por todo el anterior, un campo emergente de la investigación traslacional es el estudio de los microRNAs como marcadores biomoleculares para la prevención, diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la DM2.

## REFERENCIAS

1. International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, International Diabetes Federation, Brussels, Belgium, 10th edition, 2021. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
2. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383 (9911):69-82. doi:10.1016/S0140-6736(13)60591-74.
3. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009;10 Suppl 12:3-12. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00568.x
4. Goyal R, Jialal I. Diabetes Mellitus Type 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>
5. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther*. 2008; 88(11):1254-1264. doi:10.2522/ptj.20080020
6. Prasad RB, Groop L. Genetics of type 2 diabetes—pitfalls and possibilities. *Genes*. 2015; (6):87–123. doi:10.3390/genes6010087

# Boletín de la Evidencia

Enero-febrero, 2022

Suplemento 1 Vol. 4 Núm 1.

ISSN: 2683-1422

7. Manolio TA. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med.* 2010; 363(2):166-176. doi:10.1056/NEJMra0905980
8. O'Connell TM, Markunas CA. DNA methylation and microRNA-based biomarkers for risk of type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2016; 1(12):20–29. doi:10.2174/1573399811666150515125557
9. Conti I, Varano G, Simioni C, Laface I, Milani D, Rimondi E, et al. miRNAs as influencers of cell-cell communication in tumor microenvironment. *Cells.* 2020;9 (1):220. doi:10.3390/cells9010220
10. Kim M, Zhang X. The profiling and role of miRNAs in diabetes mellitus. *J Diabetes Clin Res.* 2019;1(1):5-23. doi:10.33696/diabetes.1.003
11. Fluijt MB, Kumari N, Nunlee-Bland G, Nekhai S, Gambhir KK. miRNA-15a, miRNA-15b, and miRNA-499 are reduced in erythrocytes of pre-diabetic African-American adults. *J Diabetes Endocrinol.* 2016;2(1):014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5792081/>
12. Mitchell P, Parkin R, Kroh E, Fritz B, Wyman S, Pogosova E, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *PNAS.* 2009; 105(30):10513–10518. doi: 10.1073/pnas.0804549105
13. Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, Willeit P, Mayr U, Prokopi M, et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. *Circ Res.* 2010; 107(6):810–817. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.226357.
14. Wan S, Wang J, Wang J, Wu J, Song J, Zhang CY, et al. Increased serum miR-7 is a promising biomarker for type 2 diabetes mellitus and its microvascular complications. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017; 130:171-179. doi:10.1016/j.diabres.2017.06.005.
15. Yin C, Lin X, Sun Y, Ji X. Dysregulation of miR-210 is involved in the development of diabetic retinopathy and serves a regulatory role in retinal vascular endothelial cell proliferation. *Eur J Med Res.* 2020;25(1):20. doi:10.1186/s40001-020-00416-3. doi:10.1186/s40001-020-00416-3
16. Santovito D, Toto L, De Nardis V, Marcantonio P, D'Aloisio R, Mastropasqua A, et al. Plasma microRNA signature associated with retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Sci Rep.* 2021;11(1):4136. doi:10.1038/s41598-021-83047-w
17. Wan XX, Zhao LL, Guo Z, Shen RT, Zeng PY, Wang LH, et al. MicroRNA-139-5p upregulation is associated with diabetic endothelial cell dysfunction by targeting c-jun. *Aging.* 2020;13(1):1186-1211. doi:10.18632/aging.202257



# Boletín de la Evidencia

Enero-febrero, 2022

Suplemento 1 Vol. 4 Núm 1.

ISSN: 2683-1422

18. Kolluru GK, Bir SC, Kevil CG. Endothelial dysfunction and diabetes: effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing. *Int J Vasc Med.* 2012;2012:918267. doi:10.1155/2012/918267
19. Watanabe K, Amano Y, Ishikawa R, Sunohara M, Kage H, Ichinose J, et al. Histone methylation-mediated silencing of miR-139 enhances invasion of non-small-cell lung cancer. *Cancer Med.* 2015; 4:1573–82. doi:10.1002/cam4.505
20. Ma J, Zhang L, Han W, Shen T, Ma C, Liu Y, et al. Activation of JNK/c-Jun is required for the proliferation, survival, and angiogenesis induced by EET in pulmonary artery endothelial cells. *J Lipid Res.* 2012; 53:1093–105. doi:10.1194/jlr.M024398
21. Salameh A, Galvagni F, Anselmi F, De Clemente C, Orlandini M, Oliviero S. Growth factor stimulation induces cell survival by c-Jun. Atf2-dependent activation of Bcl-XL. *J Biol Chem.* 2010; 285:23096–104. doi:10.1074/jbc.M109.087221

D.R. © Enero-febrero. "MicroRNAs": Una opción emergente para el diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 2022; 4 (Supl 1): 1-9

Suplemento **Boletín de la evidencia** de la **Revista Casos y Revisiones de Salud**

Coordinador: Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez  
Información: Dra. Ana Belén Mendoza-Soto  
Diseño: Catalina Armendáriz Beltrán

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Campus I,  
Av. Guelatao #66, Col. Ejército de Oriente, Alcaldía  
Iztapalapa, C.P. 09230, Ciudad de México  
Tels.: 56230700 ext. 30770. Email: mendovic@unam.mx