



## MicroRNAs en las Ciencias Médicas: Un avance hacia la precisión clínica merecedor del premio Nobel

\*Ana Belén Mendoza-Soto<sup>1</sup> y Katia Aviña-Padilla<sup>2</sup>

### INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de los microRNAs (miRNAs) ha revolucionado la biomedicina moderna. Estas pequeñas moléculas de RNA, de 18-24 nucleótidos, son reguladores clave de la expresión génica, actuando como "*interruptores*" que controlan la activación o silenciamiento de genes en momentos críticos. Su impacto en la comprensión de procesos celulares y enfermedades ha sido reconocido con el Premio Nobel de Medicina. Los miRNAs se han convertido en herramientas prometedoras en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades complejas como el Alzheimer, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y las enfermedades cardiovasculares, consolidándose como un pilar en la medicina de precisión.

<sup>\*1</sup> Investigadora posdoctoral, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM. Email: mendozasotoab@gmail.com

<sup>2</sup> Investigadora posdoctoral, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN Unidad Irapuato, Departamento de Ingeniería Genética Irapuato, México

## EL PREMIO NOBEL Y LA RELEVANCIA DE LOS miRNAs

En 2006, Andrew Fire y Craig Mello recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina (Figura 1) por su descubrimiento de la interferencia de RNA, cuyo mecanismo reveló cómo los miRNAs y otras moléculas de RNA no codificante regulan la expresión génica. Este hallazgo transformó la biología molecular al demostrar el papel central de los miRNAs como reguladores clave en procesos celulares fundamentales como la proliferación, diferenciación y apoptosis, abriendo nuevas posibilidades terapéuticas. Posteriormente, en 2024, Victor Ambros y Gary Ruvkun fueron galardonados con el Premio Nobel por su trabajo en la caracterización de los miRNAs y su papel en la regulación génica postranscripcional. Sus investigaciones confirmaron que los miRNAs modulan la estabilidad y traducción de los RNA mensajeros, influyendo en el desarrollo y funcionamiento de diversos sistemas en organismos multicelulares.



Figura 1. Andrew Fire y Craig Mello recibieron el Premio Nobel de Medicina en 2006

El impacto clínico de estos descubrimientos es notable. En este sentido, en la DM2, los miRNAs están implicados en la resistencia a la insulina y la disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas, posicionándolos como biomarcadores prometedores y posibles dianas terapéuticas. En oncología, los miRNAs actúan como oncogenes o supresores tumorales, lo que ha inspirado terapias dirigidas a restaurar su expresión normal y combatir el cáncer. El reconocimiento a Fire, Mello, Ambros y Ruvkun resalta el papel transformador de los miRNAs en la biología molecular y su potencial para revolucionar el diagnóstico y tratamiento de enfermedades complejas, marcando un hito hacia una medicina más precisa y personalizada.

## APLICACIÓN CLÍNICA DE LOS miRNAs

Los miRNAs han revolucionado el diagnóstico clínico al convertirse en biomarcadores de gran valor. Su presencia circulante en el torrente sanguíneo facilita su detección mediante muestras de sangre, ofreciendo una alternativa no invasiva a procedimientos complejos, como la extracción de líquido cefalorraquídeo en enfermedades neurológicas como el Alzheimer. Esta accesibilidad permite un monitoreo seguro y eficiente de diversas patologías. En el tratamiento, los miRNAs han abierto nuevas perspectivas para terapias personalizadas. En oncología, se han identificado miRNAs que aceleran o inhiben el crecimiento tumoral, permitiendo desarrollar estrategias precisas de "apagado" o "encendido" que silen-

# Boletín de la Evidencia

Noviembre-diciembre, 2024

Suplemento 6 Vol. 6 Núm 2.

ISSN: 2683-1422

cian miRNAs oncogénicos o activan miRNAs supresores. Esto es crucial en la medicina de precisión, donde los tratamientos se ajustan a las características individuales del paciente, optimizando la eficacia y reduciendo efectos secundarios.

Los miRNAs también posibilitan el estudio de *diafonías patológicas* —interacciones moleculares entre enfermedades aparentemente distintas—, como es el caso del Alzheimer y la DM2, o de la obesidad y la resistencia a la insulina. Estas interacciones reflejan cómo enfermedades metabólicas pueden influir en trastornos neurodegenerativos, y viceversa, ofreciendo nuevas perspectivas sobre los mecanismos subyacentes compartidos entre estos problemas de salud.

Además, los miRNAs tienen un papel clave en enfermedades autoinmunes, ya que diversos miRNAs han sido asociados con el inicio, progresión y gravedad de varias enfermedades inflamatorias-autoinmunes debido a que regulan puntos clave de la respuesta inmunológica innata-adaptativa.<sup>1</sup> El miR-146a es un ejemplo clave, ya que este miRNA regula negativamente la síntesis de diversas citocinas proinflamatorias y la proliferación de células del sistema inmunitario. Cuando hay una disminución de miR-146a, no se da la regulación negativa de manera efectiva de la expresión de las moléculas IRAK1 (*interleukin 1 receptor associated kinase 1*), STAT1 (*signal transducer and activator of transcription 1*), TRAF6, por consiguiente, hay un aumento de las citocinas TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor alpha*) e IL-1 $\beta$ , entre otras. El *knock-out* de este gen conlleva la pérdida de regulación negativa de la síntesis de interferón tipo I en células dendríticas plasmacitoides y predispone a fenotipos autoinmunes, por lo cual el monitoreo de miR146a tendría un papel fundamental en el diagnóstico y manejo de enfermedades autoinmunes.<sup>2</sup>

En el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), uno de los miRNAs más relevantes con expresión alterada es el miR-155. En condiciones normales, miR-155 inhibe

la expresión del supresor 1 de la señalización de citocinas SOCS1, (*supresor of cytokine signaling 1*), el cual regula la fosforilación de STAT3. En pacientes con LES, se ha identificado una disminución de este miRNA, lo cual genera un aumento en la expresión de SOCS1 y una disminución de la fosforilación de STAT3, así como de la función de IL-21. En el contexto de autoinmunidad, esta citocina actúa como un gen guardián de la proliferación de células B y diferenciación hacia células plasmáticas generadoras de autoanticuerpos. La producción anormal de IL-21 se ha asociado con la aparición de enfermedades autoinmunitarias.<sup>3</sup>

Los pacientes con LES tienen una capacidad de señalización IL-21 reducida, niveles disminuidos de miR-155 y niveles aumentados de SOCS1 en comparación con pacientes sanos. Interesantemente, la señalización IL-21 reducida en el LES podría ser rescatada por la sobre-expresión del miR-155. Esto sugiere que podría servir como una terapia oportuna ante esta enfermedad autoinmune.<sup>3</sup>

Los miRNAs también han sido ampliamente estudiados en el contexto de las enfermedades cardiovasculares, demostrando su utilidad como biomarcadores y agentes terapéuticos prometedores. Se han propuesto miRNAs candidatos con gran potencial como biomarcadores de infarto agudo de miocardio (IAM) y enfermedad coronaria, como lo son miR-208 y miR-499. Los niveles de miR-208 son indetectables en pacientes sanos, este miRNA aparece en todos los casos de IAM a las cuatro horas del inicio del cuadro clínico, posicionándose como un biomarcador altamente sensible y específico. Mientras que el miR-499 es detectado en niveles elevados en el 93% de los pacientes con IAM a las tres horas del inicio del evento, siendo este miRNA un marcador temprano eficaz para el diagnóstico. La rápida elevación de estos miRNAs en circulación tras un IAM resalta su potencial clínico como herramientas diagnósticas precisas y oportunas.<sup>4</sup>

# Boletín de la Evidencia

Noviembre-diciembre, 2024

Suplemento 6 Vol. 6 Núm 2.

ISSN: 2683-1422

Diversas investigaciones han explorado los mecanismos moleculares a través de los cuales ciertos miRNAs desempeñan un papel protector en el corazón tras un infarto. Estos miRNAs participan activamente en la modulación génica que ocurre en respuesta al daño causado por eventos de isquemia/reperfusión (I/R).<sup>5</sup> Su acción es clave en procesos críticos como la muerte celular y la apoptosis en etapas tempranas, así como en la fibrosis e hipertrofia en fases posteriores. Estas últimas son responsables del remodelado cardíaco que ocurre tras un infarto agudo de miocardio (IAM), destacando la importancia de los miRNAs en la regulación de los mecanismos de reparación y daño cardíaco a corto y largo plazo. Varios micro-RNA pueden tener un papel importante

en la protección cardíaca frente a un infarto. El miR-210 puede mejorar la función cardíaca después de un IAM, inhibiendo la apoptosis celular en el miocardio. El miR-210, contribuye a mejorar la función cardíaca después de un infarto agudo de miocardio (IAM) al inhibir la apoptosis celular en el miocardio, promoviendo la supervivencia de las células cardíacas. Mientras que el miR-499, se ha sobre-expresado en modelos animales demostrando proteger contra el daño por isquemia al reducir la fragmentación mitocondrial en los cardiomiocitos y mejorar la viabilidad del tejido miocárdico, por lo cual estos dos miRNAs tienen un gran potencial para la prevención y tratamiento.<sup>6</sup> En este sentido, algunos de los miRNAs propuestos como marcadores en IAM se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1. miRNAs que se han propuesto como marcadores en diagnóstico o pronóstico de IAM**

miRNA	Efecto	Aplicación
miR-1	Aumentado	Diagnóstico
miR-29 <sup>a</sup>	Aumentado	Pronóstico: Riesgo de disfunción ventricular
miR-30a	Aumentado	Diagnóstico
miR-101	Reducido	Pronóstico: Riesgo de disfunción ventricular tras IAM
miR-126	Reducido	Diagnóstico
miR-133	Aumentado	Diagnóstico
miR-134 y miR-328	Aumentados	Pronóstico: Desarrollo de insuficiencia cardíaca a los 6 meses y mayor mortalidad
miR-150	Reducido	Pronóstico: Riesgo de disfunción ventricular tras IAM
miR208, miR208a y miR208b	Aumentados	Diagnóstico
miR-499	Aumentado	Diagnóstico
miR-652	Aumentado	Pronóstico: Síndrome coronario agudo

# Boletín de la Evidencia

Noviembre-diciembre, 2024

Suplemento 6 Vol. 6 Núm 2.

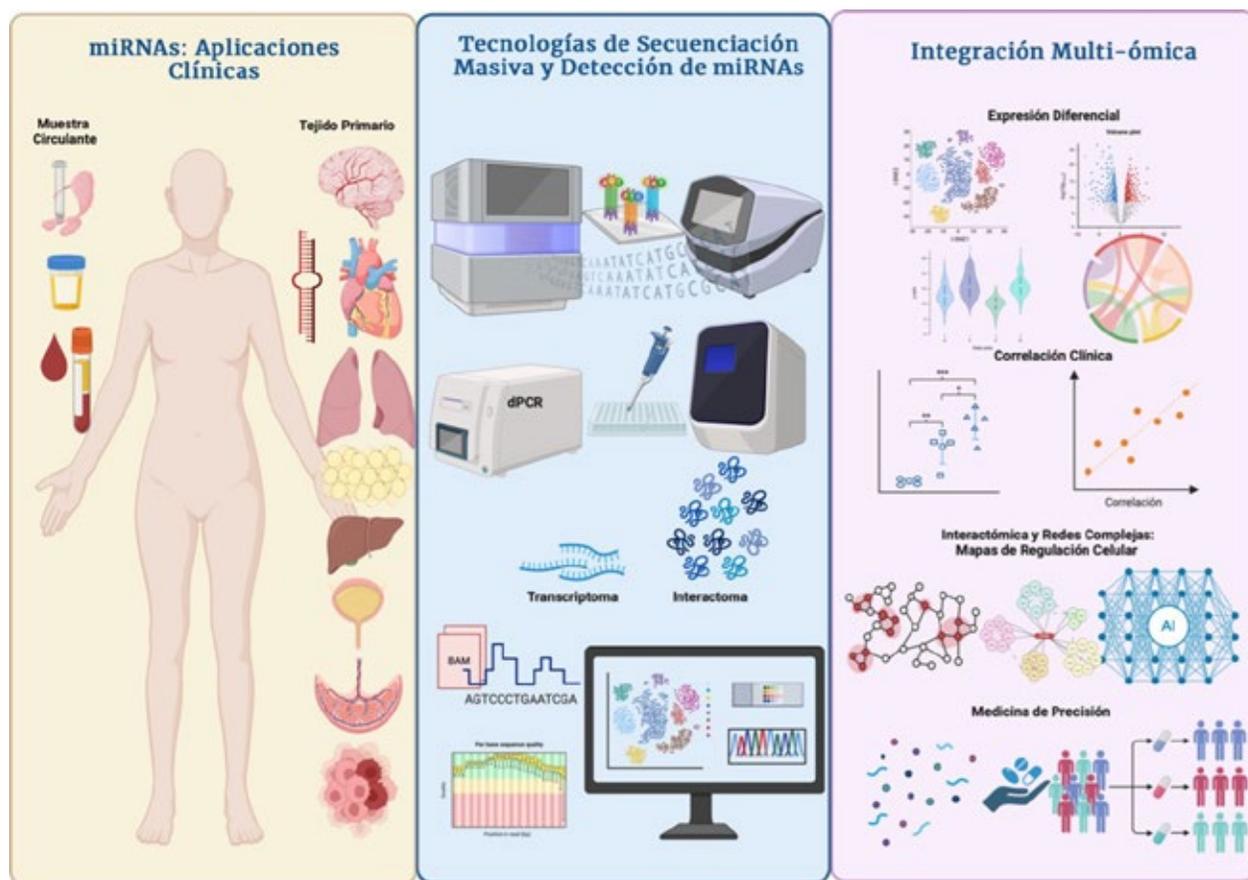
ISSN: 2683-1422

## EL FUTURO DE LOS miRNAs EN MEDICINA

El avance en el conocimiento sobre los miRNAs está revolucionando la medicina moderna, con aplicaciones prometedoras en el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades complejas.<sup>7</sup> Tecnologías como la secuenciación masiva (NGS, por sus siglas en inglés) han permitido analizar con gran precisión los perfiles de expresión de los miRNAs en tejidos específicos y en diversas patologías, como el

cáncer, la DM2 y las enfermedades neurodegenerativas. Estas herramientas generan un *miRnoma*, es decir, una “fotografía” detallada de todos los miRNAs presentes en una muestra, facilitando la identificación de aquellos con expresión anómala, lo que resulta esencial para el desarrollo de biomarcadores diagnósticos y pronósticos, ver Figura 2.

Por otra parte, el estudio de las interacciones moleculares y las redes complejas ha cobrado gran rele-



**Figura 2. Aplicaciones clínicas, detección y análisis multiómico de miRNAs.** La figura ilustra el uso de miRNAs como biomarcadores en medicina, desde su detección en muestras circulatorias y tejidos primarios mediante tecnologías como dPCR y secuenciación masiva, hasta su integración en métodos multiómicos. Estos enfoques permiten analizar patrones de expresión, establecer correlaciones clínicas y mapear redes regulatorias complejas, contribuyendo al desarrollo de la medicina de precisión.

# Boletín de la Evidencia

Noviembre-diciembre, 2024

Suplemento 6 Vol. 6 Núm 2.

ISSN: 2683-1422

vancia en la investigación de los miRNAs.<sup>8</sup> La interactómica permite mapear cómo estas moléculas regulan procesos celulares al interactuar con genes y proteínas, identificando nodos clave o genes *hub* que desempeñan un papel central en la patogénesis de diversas enfermedades. Estas redes, además, permiten detectar módulos funcionales de genes y miRNAs que operan de manera coordinada para regular funciones biológicas específicas. En enfermedades como el cáncer, este conocimiento es crucial para diseñar terapias dirigidas capaces de “desactivar” vías moleculares que promueven el crecimiento tumoral o “activar” mecanismos supresores que inhiben la proliferación celular.

La integración de análisis multi-ómicos, que combina datos transcriptómicos, proteómicos, metabolómicos y epigenómicos, ofrece una visión integral de los procesos celulares en los que participan los miRNAs.<sup>8</sup> Este enfoque es fundamental para comprender cómo los miRNAs interactúan con otras capas de regulación genética y epigenética, aportando una perspectiva holística de su función en la biología molecular.

Así, las terapias basadas en miRNAs pueden diseñarse no solo para abordar síntomas, sino para atacar las causas moleculares subyacentes de las enfermedades, marcando un avance significativo hacia una medicina de precisión. Estas estrategias tecnológicas e integrativas consolidan a los miRNAs como actores clave en el desarrollo de soluciones médicas innovadoras y personalizadas, reafirmando su papel central en el futuro de la medicina.

## CONCLUSIÓN

Actualmente, los miRNAs están en el centro de un cambio paradigmático hacia la medicina de precisión, donde los diagnósticos y tratamientos se adaptan a las características únicas de cada paciente, brindando un enfoque integral de la salud que considera la interacción de múltiples factores genéticos y moleculares. Gracias a la combinación de secuenciación masiva, biología molecular, análisis de redes complejas e integración multi-ómica, el estudio de miRNAs podría avanzar a una escala que permita identificar patrones únicos de expresión y regulación en cada individuo. Esto significa que en el futuro, empleando estas moléculas, no solo se podrán diagnosticar enfermedades de forma temprana y precisa, sino también desarrollar tratamientos personalizados que maximicen la efectividad y minimicen los efectos secundarios. Esto perfila a los miRNAs como pilares de una medicina más eficaz, personalizada y capaz de enfrentar los desafíos de las enfermedades complejas en los próximos años.

## AGRADECIMIENTOS

ABM-S: CONAHCyT. CVU: 336932; KA-P CONAH-CyT CVU: 227919

# Boletín de la Evidencia

Noviembre-diciembre, 2024

Suplemento 6 Vol. 6 Núm 2.

ISSN: 2683-1422

## REFERENCIAS

1. Garo LP, Murugaiyan G. Contribution of MicroRNAs to autoimmune diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(10):2041-51. doi:10.1007/s00018-016-2167-4
2. Boldin MP, Taganov KD, Rao DS, Yang L, Zhao JL, Kalwani M, Garcia-Flores Y, Luong M, Devrekanli A, Xu J, Sun G, Tay J, Linsley PS, Baltimore D. miR-146a is a significant brake on autoimmunity, myeloproliferation, and cancer in mice. *J Exp Med*. 2011 6;208(6):1189-201. doi: 10.1084/jem.20101823.
3. Rasmussen TK, Andersen T, Bak RO, Yiu G, Sørensen CM, Stengaard-Pedersen K, Mikkelsen JG, Utz PJ, Holm CK, Deleuran B. Overexpression of microRNA-155 increases IL-21 mediated STAT3 signaling and IL-21 production in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2015 9;17(1):154. doi: 10.1186/s13075-015-0660-z.
4. Condorelli G, Latronico MV, Cavarretta E. microRNAs in cardiovascular diseases: current knowledge and the road ahead. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 3;63(21):2177-87. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.050.
5. Sayed AS, Xia K, Salma U, Yang T, Peng J. Diagnosis, prognosis and therapeutic role of circulating miRNAs in cardiovascular diseases. *Heart Lung Circ*. 2014 Jun;23(6):503-10. doi: 10.1016/j.hlc.2014.01.001.
6. Maegdefessel L. The emerging role of microRNAs in cardiovascular disease. *J Intern Med*. 2014;276(6):633-44. doi: 10.1111/joim.12298.
7. Ho PTB, Clark IM, Le LTT. MicroRNA-Based Diagnosis and Therapy. *Int J Mol Sci*. 2022; 28;23(13):7167. doi: 10.3390/ijms23137167.
8. Paolini A, Baldassarre A, Bruno SP, Felli C, Muzi C, Ahmadi Badi S, Siadat SD, Sarshar M, Masotti A. Improving the Diagnostic Potential of Extracellular miRNAs Coupled to Multiomics Data by Exploiting the Power of Artificial Intelligence. *Front Microbiol*. 2022;13:888414. doi: 10.3389/fmicb.2022.888414.

D.R. ©Noviembre-diciembre. MicroRNAs en las Ciencias Médicas: Un Avance Hacia la Precisión Clínica Merecedor del Premio Nobel. *CyRS*. 2024; 6(2Suppl 6): 1-7. DOI <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2024.6.2s.6>

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 y  
 Dra. Katia Aviña-Padilla  
 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