

# Los microARN reguladores de las enfermedades humanas

*Relevancia funcional y patológica  
de la cara «oculta» del xenoma*

Por **Xurde M. Caravia**

Departamentu de Bioquímica y Bioloxía Molecular  
Institutu Universitariu d'Oncoloxía (IUOPA)  
Universidá d'Uviéu

*Semeya:* Nicole Rager, National Science Foundation  
Llicencia Creative Commons

## ENTAMU: EL DOGMA CENTRAL DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

La historia de la vida se escribe en un lenguaje químico desde hace más de 3.800 millones de años. Las primeras formas de vida que aparecieron fueron las bacterias, y estos organismos vienen existiendo de forma individual desde entonces. Así, hace aproximadamente 2.000 millones de años comenzaron a mezclarse unas con otras, formando entonces las primeras células eucariotas. Estas células, que son las que forman la mayor parte de los seres vivos que somos a ver, como los animales, las plantas o los hongos, son mucho más complejas que las sencillas bacterias, cuya principal característica es que tienen un núcleo en el que se almacena el material genético.

Las células eucariotas se independizaron hasta hace 610 millones de años, momento en el que se asociaron formando los organismos pluricelulares complejos. Estas nuevas formas de vida cooperativa traxeron cambios importantes a nivel biológico. Hasta ese momento las células existían de forma aislada y no hacían más que crecer y dividirse, pero entonces comenzaron a especializarse unas de otras, a repartirse las tareas y, llegado el caso, a sacrificarse por el bien común. Fue así como se sembró la grana de lo que surgió toda la diversidad de organismos vivos que conocemos hoy (Cavalier-Smith 2006).

Magar la gran complejidad existente, todos los organismos vivos emplean un número pe-

queño de moléculas para almacenar la información y para hacer las principales funciones biológicas, es decir, hay una unidad química en el mundo vivo. Así, la información genética, las instrucciones para ser lo que somos, se almacena en el núcleo de las células en forma de ADN (ácido desoxirribonucleico). Este material es lo que llamamos xenoma, es decir, el conjunto de genes de un organismo, o las instrucciones moleculares para hacer un ser vivo. Pero la información genética no está codificada siempre en una molécula de ADN, sino que se estima que las primeras formas de vida surgieron por medio de una molécula muy parecida, el ARN (ácido ribonucleico).

Las moléculas de ARN son mucho más abundantes para desempeñar distintos tipos de tareas, pero a expensas de ser mucho más frágiles. Por eso, la molécula de ADN, mucho más estable que el ARN, acabó ocupando el papel de soporte de la información genética. Así, la lectura e interpretación de esa información, dentro de las células, pasa por las manos de distintas moléculas de ARN. Así, el **ARN mensajero** sirve de intermediario en el que se copia la información

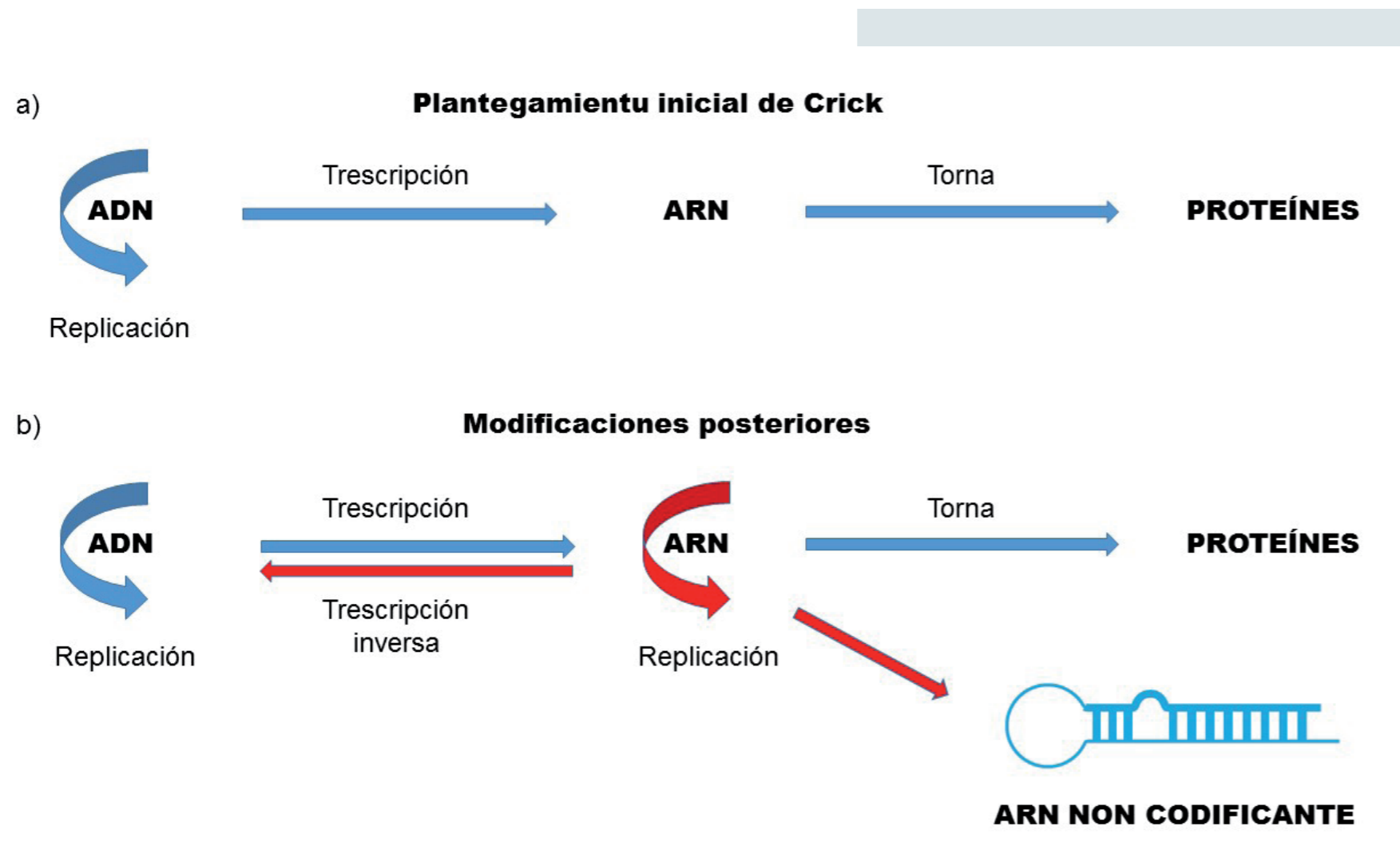
*A entamos de este siglo, el 98% del xenoma humano no tenía función conocida. Lueg pudo comprobarse lo equivocado del planteamiento, ya que muchas de las secuencias, mal llamadas como «basura», en realidad tienen lugar a distintos ARN con importantes funciones reguladoras en procesos fisiológicos y patológicos*

del ADN y viaja hasta los ribosomas, en el citoplasma celular, también formados por otro tipo de ARN. Allí, la información genética se traduce en proteínas por medio de otro tipo de ARN, el **de transferencia**, que es responsable de la interpretación del código genético compartido por todos los seres vivos. Las proteínas son las que mayoritariamente desempeñan las principales funciones biológicas (tanto estructurales como catalíticas), constituyendo las herramientas con las que funciona la vida. Este flujo de la información lo describió Francis Crick en el año 1970, constituyendo el **Dogma Central de la Biología Molecular**. Crick (1970) afirmó la unidireccionalidad de la información genética y el flujo de información de todos los procesos.

### LA CARA OCULTA DEL XENOMA:

#### LOS MICROARN

Nos años venientes después del establecimiento del Dogma Central de la Biología Molecular se revalorizó la idea de que el ADN tenía no solo la función de almacén de la información genética. A partir de ello se comenzó a formar las proteínas con la participación intermediaria del ARN mensajero. En cualquier caso, las moléculas de ARN se consideraron meros actores secundarios que transportaban la información almacenada en la molécula de ADN. Pero los investigadores se dieron cuenta de que muchas secuencias de ADN se transcriben a ARN, aunque después no forman proteínas, lo que no encaja con el dogma central de la Biología Molecular. La existencia de



ARRIBA

Figura 1. Dogma Central de la Biología Molecular: (a) Planteamiento inicial de Watson y Crick. (b) Modificaciones al modelo que se hicieron con posterioridad.

grandes regiones del ADN que no codificaba proteínas y, por lo tanto, no se sabía para qué valía, fijo que recibiera el nombre despreciativo de ADN basura, ya que pensaban que no tenía función alguna. La finalización de la secuencia del xenoma humano, al entamu del año 2000, no fijo sinón confirmar que más del 98% del xenoma no tenía una función conocida de acuerdo col Dogma Central. Pero llueu pudo comprobarse lo equivocao d'esti planteamiento, ya que munches d'estas secuencias, mal nomáes como «basura», en realidad daban llugar a distintos ARN con perimportantes funciones reguladoras nos procesos fisiológicos y patológicos de los organismos, incluida la especie humana. Esto llevó a la reformulación del dogma de Crick (Fig. 1) y supunxo'l surdimientu del conceutu d'ARN non codificante,

que güei definimos como un complexu sistema de regulación xénica compuestu por secuencias d'ARN que no se traducen a proteínas, magar que xueguen un papel cimero na biología normal de la célula. Esti artículo trata d'averase al papel de los ARN non codificantes en diferentes

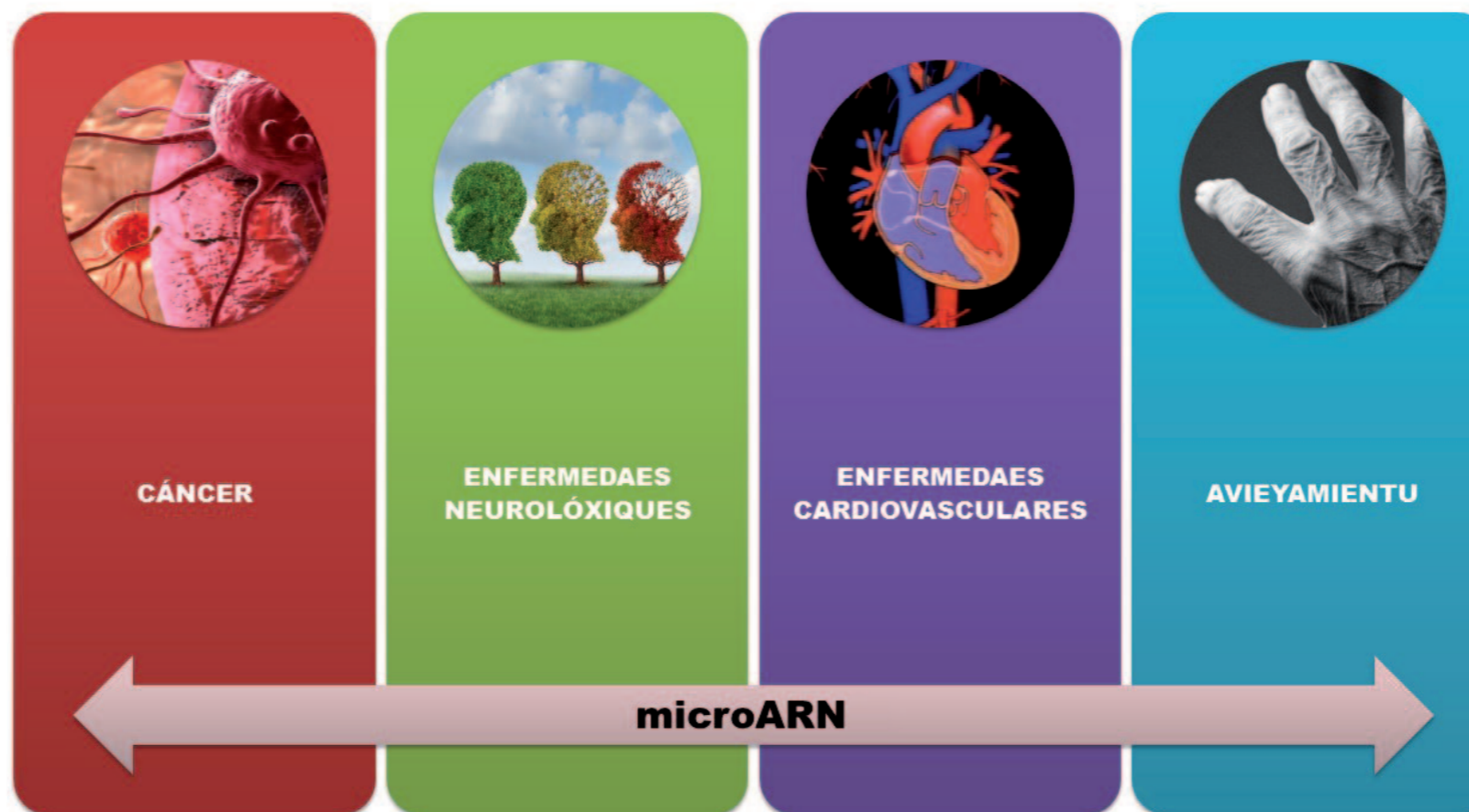
procesos fisiopatológicos humanos, con especial interés na función d'un tipu particular d'ARN, los microARN.

D'esta miente, dentro d'esta cara «oculta» del xenoma atópense los microARN, secuencias d'ARN curties formaes aproximadamente por 20 unidaes químiques nomáes nucleótidos y que pasaren desapercibies hasta hai cuasi 20 años. Los microARN tán codificaos pol xenoma, y tienen una secuencia de bases que-yos permite xunise a los ARN mensaxeros de los xenes a los que regulen, bien facilitando la so degradación o bien torgando la so traducción en proteínas, dando asina como resultáu una menor cantidá de proteína de los sos xenes diana (Winter *et al.* 2009). Asina, los microARN actúen como interruptores, prendiendo o apagando rutes bioquímiques (Bartel 2009). Tomando en cuenta que cada microARN tien el potencial pa regular ente decenes y cientos de xenes y que ya s'identificaren unos 2.000 microARN nel xenoma humano, no ye d'extrañar la so influencia nos programas celulares. Los microARN trescríbense nel noyu pa dempués sufrir un procesu de maduración que va dar llugar a les formes maduras, funcionalmente actives, nel citoplasma.

Los primeros pasos pa la identificación de los microARN fixéronse nos llaboratorios de Victor

Los primeros pasos para la identificación de los microARN se realizaron al entamu de los años 90, nun estadiu p'atopar nuevos xenos nel nematodu *Caenorhabditis elegans*. Esti descubrimientu pasó inadvertíu hasta que s'entamó la busca dafechu de microARN y asoleyaron la presencia d'estes moléculas en gusanos, mosques y humanos

Ambros y Gary Ruvkun nos inicios de la década de los 90, nun estadiu empobináu a atopar nuevos xenos nel nematodu *Caenorhabditis elegans* (Lee *et al.* 1993, Wightman *et al.* 1993). Esti descubrimientu pasó inadvertíu hasta que varios grupos d'investigación entamaron dempués la busca dafechu de microARN y asoleyaron la presencia d'estes pequeños moléculas en gusanos, mosques y humanos, afirmando entós la existencia d'una nueva clase d'ARN con función reguladora (Lagos-Quintana *et al.* 2001, Lau *et al.* 2001, Lee *et al.* 2001). Esto supunxo l'entamu de la revolución de los microARN y, d'entós p'acá, la nueva conciencia sobre estes moléculas nun aparó d'esporigar de forma esponencial. D'esti mou, güei sabemos qu'esti sistema tien un gran impautu en cualesquier procesu de la célula y del organismu, tando ampliamente estendiú en vertebrados ya invertebrados, asina como en plantes, ocle y virus (Cech 2010).



**ARRIBA**

Figura 2. Los microARN nes enfermedaes humanas: Los microARN regulen de forma decisiva'l surdimientu y el desenrolcu d'importantes patoloxíes humanas como'l cáncanu, les enfermedaes neurolóxicas, les malures cardiovasculares y tamién l'avieyamientu, factor de riesgu pa toes elles.

**MICROARN NES ENFERMEDAES HUMANES**

Una ferramienta indispensable pal estadiu de les enfermedaes humanas son los modelos animales. D'esta miente, per aci de manipulación xenética o farmacolóxica, nel llaboratoriu puen xeneráse animales que recapitulen les carauterístiques más importantes de les malures humanas, col fin de pescanciar les bases moleculares d'estes enfermedades, y ensayar nueves aproximaciones terapéutiques nestos modelos preclínicos. La xeneración de modelos animales, y concretamente de modelos murinos, deficientes en microARN reveló información pervalorable

sobre l'impautu real d'estes moléculas na patoloxía humana y, en xeneral, de la bioloxía de los organismos. Tal ye asina, que'l númberu de modelos animales de perda de función de microARN ta medrando abondo nos caberos años.

Un exemplu d'ello son los microARN miR-6 y miR-11, que controlen l'apoptosis (muerte celular programada) nel desarrollu embrionariu de la mosca del vinagre *Drosophila*. Asina, les mosques que nun tienen estos xenos muerren enantes de terminar el desenrolcu pola desregulación de xenos de muerte celular que son importantes nesti periodu tan críticu (Ge *et al.* 2012). Nesti sen, los mures que nun tienen los xenos encargaos de la bioxénesis (producción) de los microARN tamién amuesen esta mortalidá embrionaria (Park *et al.* 2010). Per otru llau, estes investigaciones con modelos animales tamién confirmaron los fenómenos de redundancia y cooperación funcional ente diferentes microARN. Por exemplu, l'ausencia de

los grupos de microARN miR-106a~363 y miR-106b~25 nun tien consecuencias patolóxicas pa los mures, sicasí, la deficiencia d'un d'ellos xunto cola de miR-17~92 provoca una mortalidá n'etapes pertempranes del desenrolcu embrionariu (Ventura *et al.* 2001)

Acordies cola so importancia na bioloxía de los organismos, les alteraciones nos sistemas de regulación mediaos por microARN tan asociados al desenrolcu d'enfermedaes humanas, ente les que destaquen él cáncer, les neurodexe neratives, les cardiovasculares y tamién un fenómenu que ye factor de riesgu pa toes elles, l'avieyamientu (Fig. 2).

## CÁNCER

El cáncer es un conjunto de enfermedades originadas por la alteración de numerosos procesos celulares. No es extraño entonces, que la contribución de los microARN a la génesis de los cánceres sea un finis de muchos de los estudios llevados adelante. Estos trabajos están revelando un papel fundamental de estas moléculas en todo el proceso, desde la transformación de la primera célula normal en tumoral hasta el esparcimiento de las células dañadas por todo el organismo, es decir, la metástasis. Cuando estudiamos el cáncer desde un punto de vista molecular, podemos clasificar los genes en dos estadios, acordados con su papel en la enfermedad. Así, tenemos los supresores tumorales, que disminuyen la probabilidad que tiene una célula normal de transformarse en tumoral y, por otro lado, los oncogenes, genes normales que cuando sufren una mutación, un cambio en su secuencia, empobrecen a la célula a transformarse en tumoral. De esta manera, los microARN participan en esta enfermedad como oncogenes o supresores tumorales. Esto puede suceder a través de cambios en su expresión, variación del número de copias de microARN presentes en el xenoma (amplificaciones y pérdidas), mutaciones en su secuencia o en la secuencia de los genes diana a los que regulan y alteraciones en los mecanismos de biogénesis de los mismos (Lujambio *et al.* 2012).

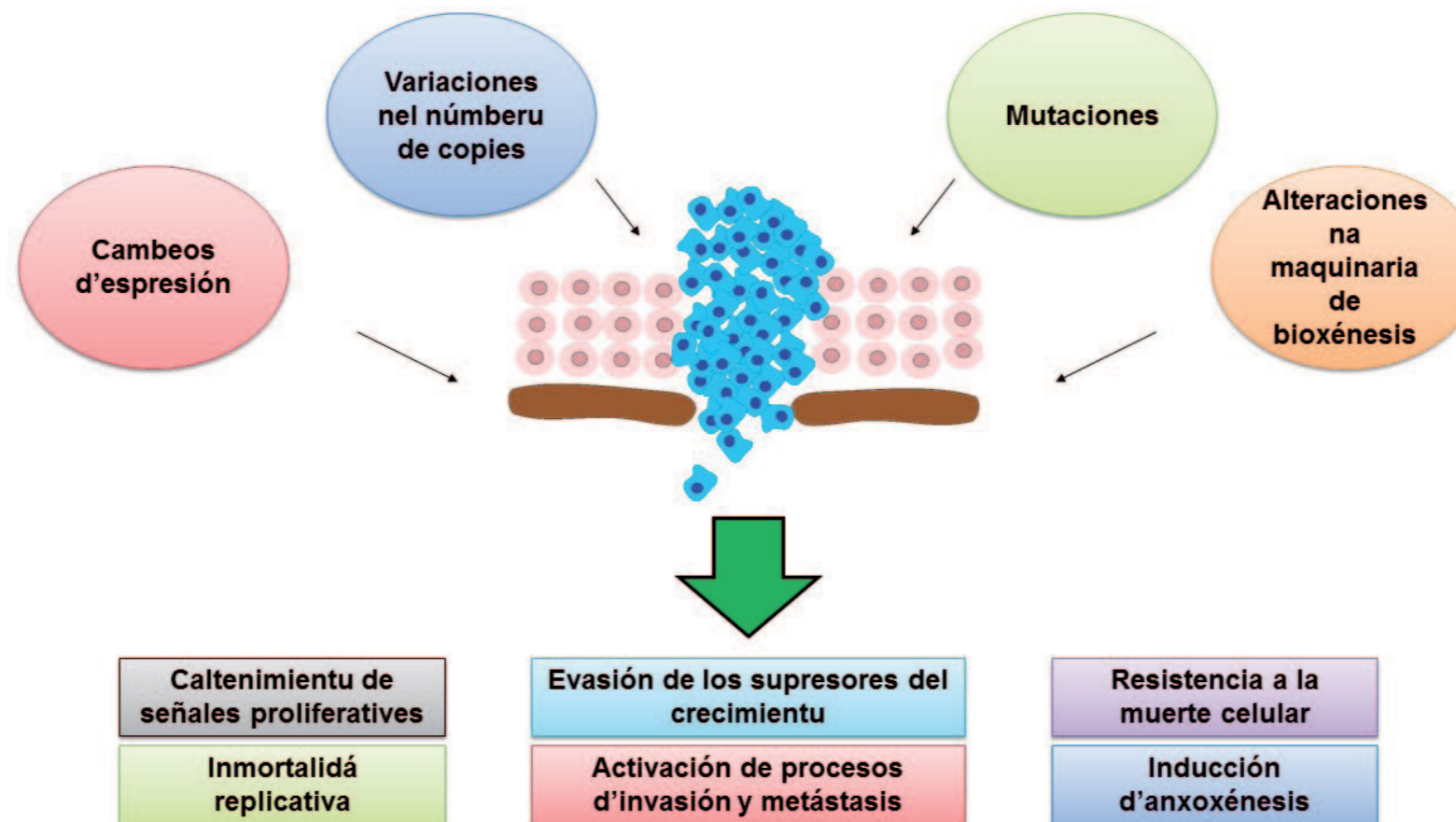
El primer estudio donde se describió una asociación entre el cáncer y los microARN fue en el año 2002, cuando se descubrió que en la leucemia linfática crónica. El trabajo demostró que la región cromosómica 13q14, que estaba perdida en más de los pacientes de la enfermedad, albergaba dos microARN: miR-15a y miR-16-1. Luego, se vio que estos microARN provocaban la muerte celular

a través del silenciamiento del gen *BCL2*. Así, al faltar los citados microARN, las células dañadas no reciben señales de muerte y proliferan sin control. El trabajo redondeó la caracterización de los primeros genes deficientes en miR-15a y miR-16-1. Estos genes desencadenan, como se esperaba, leucemia de una forma muy semejante a los pacientes humanos (Klein *et al.* 2010). Pero la alteración del proceso de muerte celular no es el único proceso relacionado con el cáncer en el que participan los microARN. Pocos años antes, Hanahan y Weinberg describieron los **seis claves biológicas del cáncer** (Hanahan *et al.* 2000), que ampliaron después a diez. Estas son: Mantenimiento de las señales proliferativas, evasión de los supresores del crecimiento, resistencia a la muerte celular, inmortalidad replicativa,

## Las seis claves del cáncer: mantenimiento de las señales proliferativas, evasión de los supresores del crecimiento, resistencia a la muerte celular, inmortalidad replicativa, activación de procesos de invasión y metástasis ya inducción de anoxénesis

### ABAXO

Figura 3. Relevancia patológica de los microARN en el cáncer: Los microARN contribuyen al proceso de tumorigénesis a través de mecanismos tales como cambios de expresión, variaciones en el número de copias, mutaciones y defectos en la maquinaria de biogénesis. Estas alteraciones influyen en las seis claves de la aparición y desarrollo del cáncer.



activación de procesos de invasión y metástasis ya inducción de anoxénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos para alimentar al cáncer). Los microARN pueden afectar a uno o varios de estos procesos para favorecer o alterar el desarrollo y la progresión del cáncer. Así, hay estudios que apuntan a que más del 50% de los microARN están alterados en regiones del xenoma asociadas con el desarrollo de la enfermedad (Fig. 3).

La proliferación celular es, sin duda, el más importante de cuantos procesos intervienen en el cáncer. En los organismos pluricelulares, las células están en comunicación continua entre ellas. Este trabajo es tan importante, que llega el caso, algunas células tienen que sacrificarse por el bien común y entrar en programas de muerte celular. Pero las células tumorales no tienen ese comportamiento altruista, sino que son egoístas, y no solamente no entren nunca en muerte celular, sino que además aceleran el ciclo celular a la fin de espigar cada vez más. Podemos decir así que una célula es cancerosa cuando crece escapando a los mecanismos de control del organismo. Hay muchos microARN implicados en estos procesos proliferativos, es el caso de miR-17-92, que tiene como función regular a algunas proteínas controladoras del ciclo celular y pertenecientes a la familia E2F. Uno de los genes diana más importantes de miR-17-92 es el supresor tumoral *E2F1*, que está controlado también por onco-

**Las plaques seniles, formadas por la acumulación del péptido  $\beta$ -amiloide, contribuyen a la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Este péptido viene del corte proteolítico de la Proteína Precursora Amiloide (APP) por parte del enzima  $\beta$ -secretasa. Dellos microARN, entre ellos miR-29, regulan a la  $\beta$ -secretasa. Por esa razón muchos pacientes con la enfermedad presentan niveles muy bajos de miR-29**

c-Myc. Así, se afirma un circuito de retroalimentación entre los tres componentes que se mantienen en equilibrio en células normales. Sin embargo, muchos tumores humanos tienen una gran expresión de miR-17-92, lo cual reduce en forma los niveles de *E2F1* favoreciendo el desarrollo del cáncer mediante la pérdida de control sobre el ciclo celular (He *et al.* 2005).

Además del papel en la biología de las células dañadas, en algunos tipos de cáncer los patrones de expresión de microARN son una herramienta útil para la clasificación tumoral, ya que tanto algamando gran importancia como biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico del cáncer. Así, el análisis de los microARN puede emplearse para estimar el estado del tumor, para saber el grado de diferenciación del tumor, el potencial metastásico y la respuesta a los tratamientos antitumorales.

#### ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

En el sistema nervioso se expresan el mayor número de microARN de entre todos los tejidos humanos, concretamente alrededor del 70%, los más de ellos en neuronas (Cao *et al.* 2006). Por lo tanto, no se debe subestimar la importancia para la biología y la patología de estas células.

Un ejemplo claro de la importancia son las mutaciones en maquinaria enzimática de biogénesis de los microARN. Cuando experimentalmente anulamos la funcionalidad de estos enzimas en un tipo celular concreto, aparecen enfermedades tales como la ataxia (alteraciones del movimiento), la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer (Esteller 2011). Más importante aún son las mutaciones en estos mismos sistemas, que son responsables de síndromes familiares como la esclerosis lateral amiotrófica o el síndrome del cromosoma X frágil. Entre ellas patologías

hereditarias que afectan a varios miembros de una familia y que son provocadas por la transmisión de la mutación entre padres e hijos (Ling *et al.* 2010).

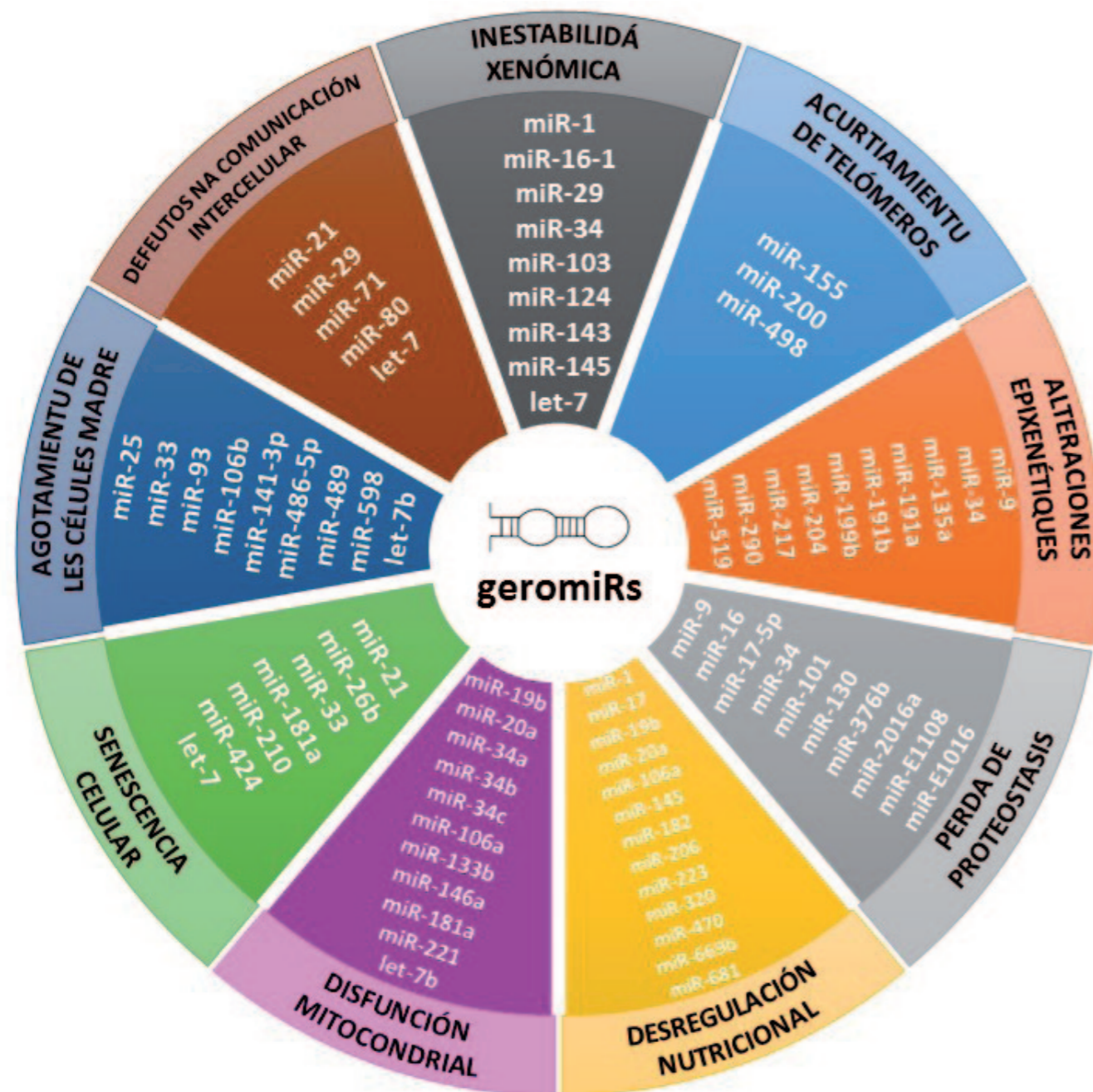
Pero la desregulación de un microARN solo ya puede abundar para afectar de forma decisiva el curso de una patología del sistema nervioso. En el caso de la enfermedad de Alzheimer. La enfermedad de Alzheimer es un tipo de demencia caracterizada por la pérdida de la memoria y la capacidad para pensar. Además, es una enfermedad degenerativa que avanza con el tiempo hasta imposibilitar la realización de tareas básicas por parte del paciente. También

se extendió que las plaques seniles, formadas por la acumulación del péptido  $\beta$ -amiloide, contribuyen a la progresión de la enfermedad. Este péptido viene del corte proteolítico de la Proteína Precursora Amiloide (APP) por parte del enzima  $\beta$ -secretasa. Dellos microARN, entre ellos miR-29, regulan a la  $\beta$ -secretasa. Es esa la razón por la que muchos pacientes con la enfermedad de Alzheimer presentan niveles muy bajos de miR-29 (Hebert *et al.* 2008).

#### ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Las enfermedades cardiovasculares son la causa principal de muerte en los países industrializados y representan un problema socio-sanitario y económico importante en estas sociedades. Actualmente, se buscan las bases moleculares de este grupo importante de patologías, con el fin de desarrollar tratamientos y pruebas diagnósticas mejores. El corazón, al igual que otros órganos, tiene mecanismos para defenderse de los agentes estresantes (internos y externos) causantes de enfermedades.

En este sentido, hay que destacar el proceso de remodelación cardíaca, definido como los cambios de tamaño, forma y función que tienen lugar en el corazón y que cuando son equilibrados permiten el buen funcionamiento del corazón. Sin embargo, cuando se rompe este equilibrio, por ejemplo por alteración en la expresión de algún microARN, se produce una activación crónica de la remodelación cardíaca que puede acabar en patologías



ARRIBA

Figura 4. Papel regulador de los microARN en las claves del envejecimiento: los geromiRs regulan procesos vitales que conducen a las nueve claves del envejecimiento, constituyendo un sistema de mucha importancia en el progreso de la vejez.

mortíferos como el infarto o las enfermedades miocardiopáticas.

También, en el campo de las enfermedades cardiovasculares los modelos animales fueron básicos para alcanzar toda la información que tenemos actualmente de estas patologías. Por ejemplo, la ausencia en murinos de miR-133a-1 o miR-133a-2 no provoca ningún fenotipo patológico, sino que, la pérdida simultánea de los dos trae consigo una mortalidad perinatal de aproximadamente el 50% de los murinos. Esta muerte está asociada a severos defectos cardíacos (Liu *et al.* 2007).

En el caso de las patologías humanas, uno de los microARN más importantes en la biología del corazón es miR-1. Este microARN está implicado en el desarrollo de arritmias y en la regulación de canales de hierro (Yang *et al.* 2007). En el caso del infarto de miocardio, también es importante la regulación mediada por los microARN, ya que los perfiles de expresión de estas moléculas son diferentes en el tejido infartado con respecto al tejido sano. No solo en las enfermedades vasculares, también miR-1 es uno de los microARN más estudiados, ya que variaciones en su secuencia están asociadas a la aparición de hipertensión arterial (Sethupathy *et al.* 2007).

#### AVIEJAMIENTO

El envejecimiento se define como la pérdida progresiva de integridad fisiológica que acarrea una disminución de la eficacia biológica y una mayor vulnerabilidad a la muerte. Esta elevada probabilidad de padecer males viene de que la vejez es un factor de riesgo para muchos de ellos, entre los que destaca el cáncer, las enfermedades neurológicas y las cardiovasculares, que se discutieron anteriormente.

Un estudio reciente por López-Otín y colaboradores desveló las nueve claves

del envejecimiento, de la misma manera que Hanahan y Weinberg fijaron los cimientos del cáncer años antes (López-Otín *et al.* 2013). Estas claves, en conjunto, definen el proceso de envejecimiento y son comunes a muchos organismos. Se dividen en 3 etapas acordadas con el papel en el proceso. La inestabilidad xenómica, el acortamiento de los telómeros, las alteraciones epigenéticas y la pérdida de la homeostasis se agrupan en el grupo de claves primarias, ya que son los principales responsables del daño celular que genera el envejecimiento. El segundo grupo engloba las claves antagonistas, que son las respuestas del organismo para hacer frente al daño. Aquí encontramos la desregulación nutricional, la disfunción mitocondrial y la senescencia celular. En primer momento son beneficiosas, pero cuando se cronifican, se vuelven dañinas. Finalmente, las claves integradoras son el resultado de los dos grupos anteriores y los verdaderos responsables del envejecimiento asociado a la vejez. Aquí encontramos el agotamiento de las células madre y los defectos de comunicación intercelular. Los microARN actúan de forma muy importante a través de cada una de las claves del envejecimiento, hasta el punto en que Ugalde y colaboradores rescataron al concepto de geromiR (Ugalde *et al.* 2011) para nombrar al grupo de microARN implicados en el envejecimiento (Fig. 4).

Un ejemplo claro es miR-34, que fue el primer microARN descrito que estaba regulado transcripcionalmente por el supresor tumoral p53. Este se considera como el guardián del xenoma, ya que regula procesos tan importantes como la respuesta al daño en el ADN, el control del ciclo celular y la apoptosis o muerte celular. Cuando hay daño genético, p53 activa la transcripción de miR-34 para que inhiba al oncogén c-Myc,

parando así la replicación del ADN aberrante (Cannell *et al.* 2010).

Estos mecanismos de daño en el ADN, vencen mecanismos muy estrechos entre sí. Así, aunque el cáncer y el envejecimiento talmente parecen ser procesos totalmente opuestos, ya que el primero tiene como característica la ganancia de eficacia biológica por parte de las células, mientras que el segundo supone un decaimiento de las mismas, cuando profundizamos en el estudio podemos ver que comparten un origen común. La acumulación de daño celular con el paso del tiempo y la causa general del envejecimiento, así, estos daños celulares, de vez en cuando, aportan ventajas a algunas células, lo que puede desembocar en un cáncer. Así, el cáncer y el envejecimiento son dos manifestaciones diferentes del mismo proceso molecular, y decir, dos caras de la misma moneda.

Un ejemplo de lo anterior podemos verlo en los síndromes progeroides (envejecimiento prematuro). Patologías extremadamente raras caracterizadas por el surdimiento de los principales síntomas de la vejez (pérdida de pelo, estatura

baja, arrugas en la piel, males cardiovasculares y osteoporosis) en gente joven. Son enfermedades xenéticas causadas por mutaciones que se heredan de padres a hijos. Una de ellas es la progeria de Hutchinson-Gilford, caracterizada por defectos en la lámina nuclear, una red de filamentos asentada en la cara interna de la membrana del núcleo y que permite el anclaje de la cromatina (ADN nuclear más proteínas unidas). La lámina nuclear de los pacientes de Hutchinson-Gilford es patológica porque altera la correcta arquitectura de la cromatina. Así, los pacientes presentan una activación del supresor tumoral p53, con el fin de evitar la transformación dañina de estas células que portan daños en el ADN (Varela *et al.* 2005). Pero estas continuas señales de senescencia llegan a cronificarse, disparando la progresión del envejecimiento. Los microARN también tienen un papel importante en los síndromes progeroides. Los pacientes de la progeria de Hutchinson-Gilford presentan un nivel excepcionalmente alto de miR-29, provocado por la activación de p53, que ayuda a responder frente al daño xenético (Ugalde *et al.* 2011).

### CONCLUSIÓN

El descubrimiento de los microARN supuso un hito en la historia de la ciencia al aportar una nueva etapa de regulación molecular que aporta una explicación a muchos enigmas de la Biología que hasta ahora permanecían sin resolver. Así, aunque el conocimiento acumulado en los últimos años ha aportado pruebas evidentes de su importancia en Biología, todavía hay muchos interrogantes sobre el papel de la regulación mediada por microARN.

Por otro lado, la gran variedad de dianas de cada microARN, el su papel en procesos celulares y la su frecuente contribución a diversos males hacen que a día de hoy se consideren como dianas terapéuticas en el tratamiento de muchas enfermedades.

Aunque todavía estamos en el inicio de estas aproximaciones, muchos trabajos en humanos y primates están consiguiendo modificar mucho los niveles de microARN empleando nucleótidos que imiten o bloqueen la acción de los microARN endógenos (Broderick *et al.* 2011). Incluso algunos están siendo empleados en ensayos clínicos. En conclusión, los microARN son una herramienta prometedora para la lucha contra las enfermedades humanas para las que todavía no tenemos cura, pero, así, es necesario seguir mejorando nuestro conocimiento sobre estas moléculas a la fin de poder aprovechar el su verdadero potencial.



## Referencias bibliográficas

- BARTEL, D.P. (2009).- MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 136(2): 215-33.
- BRODERICK, J.A. & P.D. ZAMORE (2011).- MicroRNA therapeutics. *Gene Ther* 18(12): 1104-10.
- CANNELL, I.G. ET AL. (2010).- p38 MAPK/MK2-mediated induction of miR-34c following DNA damage prevents Myc-dependent DNA replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 107(12): 5375-80.
- CAO, X. ET AL. (2006).- Noncoding RNAs in the mammalian central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 29: 77-103.
- CAVALIER-SMITH, T. (2006).- Cell evolution and Earth history: stasis and revolution. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 361(1470): 969-1006.
- CECH, T.R. & J.A. STEITZ (2014).- The noncoding RNA revolution-trashing old rules to forge new ones. *Cell* 157(1): 77-94.
- CRICK, F. (1970).- Central dogma of molecular biology. *Nature* 227(5258): 561-563.
- ESTELLER, M. (2011).- Non-coding RNAs in human disease. *NAT REV GENET* 12(12): 861-874.
- GE, W. ET AL. (2012).- Overlapping functions of microRNAs in control of apoptosis during Drosophila embryogenesis. *Cell Death Differ* 19(5): 839-846.
- HANAHAN, D. & R.A. WEINBERG (2000).- The hallmarks of cancer. *Cell* 100(1): 57-70.
- HE, L. ET AL. (2005).- A microRNA polycistron as a potential human oncogene. *Nature* 435(7043): 828-833.
- HEBERT, S.S. ET AL. (2008).- Loss of microRNA cluster miR-29a/b-1 in sporadic Alzheimer's disease correlates with increased BACE1/beta-secretase expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 105(17): 6415-6420.
- KLEIN, U. ET AL. (2010).- The DLEU2/miR-15a/16-1 cluster controls B cell proliferation and its deletion leads to chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Cell* 17(1): 28-40.
- LAGOS-QUINTANA, M. ET AL. (2001).- Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science* 294(5543): p. 853-858.
- LAU, N.C. ET AL. (2001).- An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in Caenorhabditis elegans. *Science* 294(5543): 858-862.
- LEE, R.C. & V. AMBROS (2001).- An extensive class of small RNAs in Caenorhabditis elegans. *Science* 294(5543): 862-864.
- LEE, R.C., R.L. FEINBAUM, & V. AMBROS (1993).- The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell* 75(5): 843-854.
- LING, S.C. ET AL. (2010).- ALS-associated mutations in TDP-43 increase its stability and promote TDP-43 complexes with FUS/TLS. *Proc Natl Acad Sci USA* 107(30): 13318-13323.
- LIU, H. ET AL. (2007).- Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med* 146(2): 104-115.
- LOPEZ-OTIN, C. ET AL. (2013).- The hallmarks of aging. *Cell* 153(6): 1194-1217.
- LUJAMBIO, A. & S.W. LOWE (2012).- The microcosmos of cancer. *Nature* 482(7385): 347-355.
- PARK, C.Y., CHOI Y.S. & M.T. McMANUS (2010).- Analysis of microRNA knockouts in mice. *Hum Mol Genet* 19(R2): R169-175.
- SETHUPATHY, P. ET AL. (2007).- Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes. *Am J Hum Genet* 81(2): 405-413.
- UGALDE, A.P. ET AL. (2011).- Aging and chronic DNA damage response activate a regulatory pathway involving miR-29 and p53. *EMBO J* 30(11): 2219-2232.
- UGALDE, A.P., ESPANOL Y. & C. LOPEZ-OTIN (2011).- Micromanaging aging with miRNAs: new messages from the nuclear envelope. *Nucleus* 2(6): 549-555.
- VARELA, I. ET AL. (2005).- Accelerated ageing in mice deficient in Zmpste24 protease is linked to p53 signalling activation. *Nature* 437(7058): 564-568.
- VENTURA, A. ET AL. (2008).- Targeted deletion reveals essential and overlapping functions of the miR-17 through 92 family of miRNA clusters. *Cell* 132(5): 875-886.
- WIGHTMAN, B., HA I. & G. RUVKUN (1993).- Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene lin-14 by lin-4 mediates temporal pattern formation in C. elegans. *Cell* 75(5): 855-862.
- WINTER, J. ET AL. (2009).- Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nat Cell Biol* 11(3): p. 228-234.
- YANG, B. ET AL. (2007).- The muscle-specific microRNA miR-1 regulates cardiac arrhythmogenic potential by targeting GJA1 and KCNJ2. *Nat Med* 13(4): 486-491.