

El microARN i el càncer

Albert Gibert Ramos, Grau en Biologia, Universitat Autònoma de Barcelona

Introducció

Els microARN són cadenes curtes monocatenàries, no codificants, d'aproximadament 22 nucleòtids, amb la capacitat de regular l'expressió d'altres gens mitjançant diversos processos post-transcripcionals. Es van descobrir en *Caenorhabditis elegans* el 1993, en el gen lin4, que genera un transcrit que atura el desenvolupament larvari una vegada aquest s'ha completat. Com a molècula reguladora, actua a diversos nivells del cicle i metabolisme cel·lular, així com la mort i creixement, la diferenciació i l'apoptosi. La seva desregulació ocasiona diverses malalties, entre elles el càncer.

Expressió dels miARN

La biogènesi dels microRNA comença mitjançant la ARN polimerasa II, que formarà un transcrit primari anomenat pri-miRNA. Aquest serà més llarg que la seqüència de microARN final. Seguidament, es produeix una excisió mitjançant Droscha (RNAasa), que escurça la molècula, formant el pre-miRNA. Aquesta molècula serà transportada al citoplasma mitjançant Ran-GTP (exportina). L'última modificació serà amb l'enzim Dicer, que talla el fragment terminal del pre-microRNA, i crea un dúplex d'aproximadament 22 parells de bases.

Aquest miARN madur s'associarà amb RNA-induced silenced complex (RISC), formant el complex miRISC, que actua com a regulador i reconeixedor dels ARN missatgers.

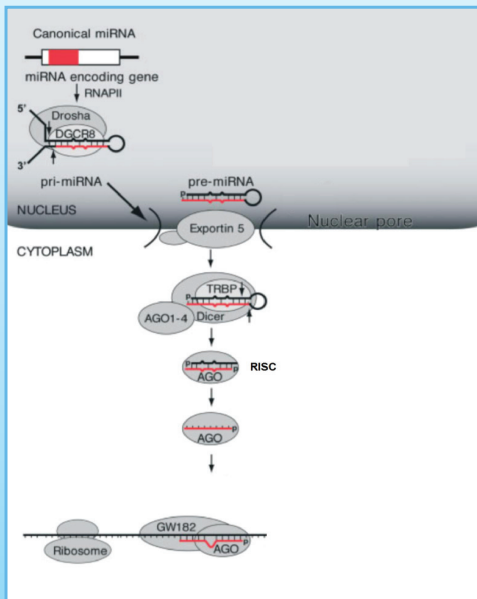


Figura 1: Biogènesi dels microARN. Comença la seva síntesi amb la ARN polimerasa II, fins a sortir de la membrana nuclear mitjançant l'exportina Ran-GTP, passant a formar-se el microARN madura ja funcional, que s'unirà amb RISC per a formar el complex funcional miRISC.

El paper dels miARN en l'expressió gènica

El complex miRISC inhibeix la generació de noves proteïnes de 4 formes diferents:

- Reprimint la iniciació de la traducció, inhibint la caputxa 5'.
- Induint la desadreniació de l'ARN missatger, i per tant, la circulació de l'ARN pel citoplasma.
- Induint la separació de les subunitats que conformen el ribosoma, reprimint la iniciació de la traducció.
- Promovent la degradació de l'ARNm mitjançant la maquinària cel·lular.

El grau d'aparellament entre el miARN i l'ARNm decidiran si aquest és inhibit o directament eliminat. Degut a que la homologia no ha de ser total entre les dos molècules, diversos miARN poden inhibir diferents ARNm, i un mateix miARN pot inhibir diferents ARNm.

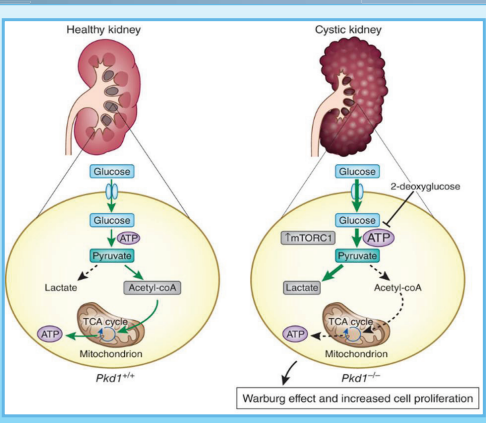
Desregulació del metabolisme cel·lular per miRNA en càncer

Figura 2: Efecte Warburg

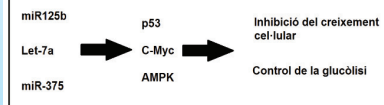
Un dels efectes més importants del càncer, en relació als microARN és l'efecte Warburg. Principalment es caracteritza per l'increment en la funció de les proteïnes:

- GLUT: transportador que introdueix glucosa a la cèl·lula.
- Hexoquinasa: que inicia el metabolisme de la glucosa.
- Aldolasa A: que participa en el metabolisme de la glucosa.

Això donarà un increment anòmal del metabolisme cel·lular.



Cèl·lula normal



Cèl·lula tumoral

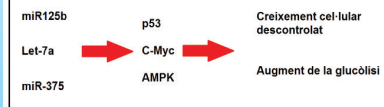


Figura 3: Desregulació dels microARN. El microARN també té un paper fonamental en el funcionament de factors transcripcionals relacionats amb el cicle cel·lular i el metabolisme; p53, C-Myc i AMPK.

P53 actua com a supressor de tumors, inhibint el creixement de cèl·lules amb dany cel·lular o estrès. També inhibeix la síntesi de GLUT-1 i GLUT4, i altres proteïnes implicades en l'activitat glucolítica. C-Myc regula el metabolisme dels nucleòtids, la replicació de l'ADN i la biogènesi de mitocondries. AMPK controla l'ús de la glucosa, la β -oxidació dels àcids grassos, i la biogènesi de GLUT4 i les mitocondries.

Els microARN en diferents tipus de càncer

En càncer de mama, CHANG et AL. (2012) analitza diversos tumors de pit, comparant l'expressió de diversos miRNA en teixits cancerosos i en teixits sans. Van obtenir una llista dels miRNA més expressats en els tumors de mama, sent un d'ells la família miR-200, que confereix resistència als fàrmacs i promou la metastasi, ja que inhibeix TGF β , factor que indueix la diferenciació cel·lular i indueix la transició epitelial mesenquimal, afavorint la migració cel·lular. També van demostrar que miR-99a és més abundant en teixits normals i que actua com a supressor del creixement cel·lular.

WANG et AL. (2012), analitza la presència de miR-100 en el tumor de bufeta i els avantatges d'això en la prognosi dels pacients. Va analitzar teixit cancerós primari i teixit adjacent normal de bufeta cancerosa, i va comparar la presència de miRNA-100 en les parelles de teixits. Va veure que el nivell d'expressió era significativament diferent, sent menor en els teixits tumorals. Al comparar individus amb expressió més elevada d'aquest miRNA, va veure que eren menys propensos a patir una reaparició del tumor, i com a conseqüència, una menor probabilitat de mort.

Tot i això, els mecanismes pels quals actua el miRNA-100 són desconeguts actualment.

CUI, Li (2012) demostra que en les cèl·lules canceroses dels carcinomes renals, miR-99a es troba regulat negativament, i que la seva proporció té relació amb la supervivència dels pacients.

Va quantificar la proporció de miR-99a en els teixits sans i els de cèl·lules canceroses de ronyó humà, i va veure que en les cèl·lules tumorals, l'expressió de miR-99a era significativament menor. A més a més, els nivells més baixos d'aquesta molècula s'associaven a pacients més greus i amb estadis més avançats de la malaltia, i per tant, amb menys probabilitats de sobreviure a la malaltia.

Si *in vitro* es restablen els nivells de miR-99a, es veia que les cèl·lules cancerígenes aturaven el cicle cel·lular en G1, no migraven i tampoc envaïen altres teixits, afavorint la regressió de la malaltia.

Diagnòstic i teràpia del càncer mitjançant miRNA

Degut a que els microARN es troben altament desregulats en càncer, la seva presència pot ser utilitzada com a biomarcadors per a la presència de tumors. Jun Lu et al. (2005) van realitzar una datació de l'expressió dels miARN coneguts als diferents teixits. Amb això van demostrar que l'expressió segueix un patró, relacionat teixit amb els seus miARN característics, depenent del seu origen embrionari.

Un altre camp d'investigació proposa utilitzar els miARN com a agents terapèutics, ja sigui augmentant-ne la seva expressió, o utilitzant "esponges de miRNA", que serien molècules amb zones complementàries a miARN concrets, evitant la seva acció. En investigacions més pioneres s'ha vist que l'administració d'agents que mimetitzen un miARN en concret, poden disminuir la mida i desenvolupament dels tumors.

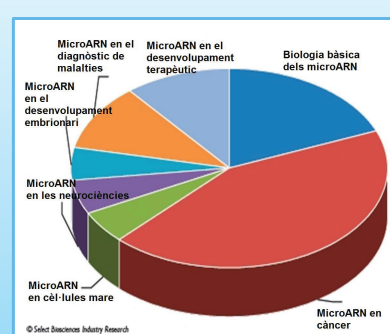


Figura 2: Gràfic circular dels camps d'investigació en microARN. Podem veure una aproximació de la quantitat d'investigació destinada a cada una de les àrees útils dels microARN.

Conclusions

Les molècules de microARN tenen una gran importància a nivell cel·lular, regulant el cicle vital i el metabolisme de la cèl·lula. Al desregular-se alguna de les seves vies, alteren enormement el medi, sobretot augmentant les probabilitats de càncer, ja sigui evitant l'apoptosi o promovent el creixement cel·lular.

En cèl·lules normals, els microARN tenen un paper regulador, mantenint l'estabilitat del sistema. Al mutar, la seva funció passa a ser conflictiva, ja sigui sobreexpressant-se, i per tant, actuant com a oncogenes, o inhibint-se, deixant de tenir la seva funció oncosupressora.

La investigació en microARN es veurà augmentada en els propers anys perquè encara queden molts interrogants per respondre. A més a més, ja s'han vist les seves possibles aplicacions en càncer i diverses patologies, de forma que ens apropa més a la cura definitiva del càncer.

Bibliografia:

BROWN: *Genomas 3ª edición*, Editorial medica panamericana, Buenos Aires, 2008, 760 pág., CANTOR, Smith: *Genomics*, Interscience, New York, 1999, 433 pág., GRIFFITHS: *Genética*, McGraw-Hill, Madrid, 2008, 841 pág., LEWIN, Benjamin: *Genes IX*, McGraw Hill, Mèxic, 2008, 892 pág., PIERCE: *Genética, Médica Panamericana*, Buenos Aires, 2011, 832 pág., CHANG, Hong-Tai: *Comprehensive analysis of microRNAs in breast cancer*, APBioNet, Vol. 13 (Suplement 7), 2012., CHEN, Bing: *Roles of microRNA on cancer cell metabolism*, Journal of Translational Medicine, Vol. 10, 2012., CUI, Li: *MicroRNA-99a induces G1-phase cell cycle arrest and suppresses tumorigenicity in renal cell carcinoma*, BMV Cancer, 2012., FARAZI, Thalia A: *miRNAs in human cancer*, Journal of Pathology, Vol. 223 2010., FERNÁNDEZ PIQUERAS, José: *Los microRNAs como genes de susceptibilidad en cáncer*, Universidad Autónoma de Madrid, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, 2008., LU, Jun: *MicroRNA expression profiles classify human cancers*, Nature: Cancer Genomics, Vol. 435, 2005., MELTZER, Paul S.: *Small RNAs with big impacts*, Nature: Cancer Genomics, Vol. 435, 2005., PIVATO, Marco: *MicroRNA e bisturi soft contro il tumore al polmone*, Tutto Scienza e tecnologia, 2012., WANG, Sheng: *Reduced expression of microRNA-100 confers unfavorable prognosis in patients with bladder cancer*, Diagnostic Pathology, Vol. 7 2012, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>, <http://www.cellsignal.com>, <http://ddw-net.genie.co.uk>, <http://www.nature.com>.