

MiRNAs como moléculas reguladoras en cáncer

miRNAs as regulatory molecules in cancer

Recepción del artículo: 06/11/2025 • Aceptación para publicación: 09/12/2025 • Publicación: 01/01/2026

Gabriela Sarai Navarro-Parga

Universidad de Guadalajara. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Guadalajara, Jalisco, México.

Martha Cecilia Tellez Bañuelos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9057-1397>

Universidad de Guadalajara. Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Departamento de Biología Celular y Molecular. Laboratorio de Inmunología Traslacional. Zapopan, Jalisco, México.

Fabiola Solorzano Ibarra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4675-2203>

Universidad de Guadalajara. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Departamento de Biología Molecular y Genómica. Instituto de Investigación en Enfermedades Crónico Degenerativas. Guadalajara, Jalisco, México.

Yail Patricia Gómez Medel

Universidad de Guadalajara. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas con Orientación en Inmunología. Guadalajara, Jalisco, México.

Pablo Cesar Ortiz Lazareno*

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9045-7052>

Instituto Mexicano del Seguro Social. Centro de Investigación Biomédica de Occidente. División de Inmunología. Guadalajara, Jalisco, México.

*Autor para correspondencia:
pablolazareno@gmail.com

Resumen

Los miRNAs son RNA pequeños no codificantes que desempeñan un rol fundamental en la regulación génica post-transcripcional, participando en procesos biológicos clave como la proliferación, diferenciación y metabolismo celular. Su biogénesis involucra mecanismos altamente regulados, cuya alteración se ha asociado con el desarrollo de diversas patologías, entre ellas el cáncer. En el contexto tumoral, los miRNAs pueden actuar como oncogenes o supresores tumorales, afectando características fundamentales como la señalización proliferativa, evasión de supresores de crecimiento, resistencia a la muerte celular y metástasis. Esta revisión examina los mecanismos moleculares que regulan la síntesis y función de los miRNAs, así como su implicación en los procesos de oncogénesis. Además, se aborda su uso como biomarcadores y dianas terapéuticas, destacando las ventajas y los desafíos actuales en su implementación clínica.

Palabras clave: ARN, biogénesis, oncogén, biomarcadores.

Abstract

MicroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNAs that play a fundamental role in post-transcriptional gene regulation, participating in key biological processes such as cell proliferation, differentiation, and metabolism. Their biogenesis involves highly regulated mechanisms, whose alteration has been associated with the development of various pathologies, including cancer. In the tumor context, miRNAs can act as oncogenes or tumor suppressors, influencing fundamental characteristics such as proliferative signaling, evasion of growth suppressors, resistance to cell death, and metastasis. This review examines the molecular mechanisms that regulate the synthesis and function of miRNAs, as well as their involvement in oncogenic processes. In addition, it discusses their use as biomarkers and therapeutic targets, highlighting both the advantages and current challenges in their clinical implementation.

Keywords: RNA, biogenesis, oncogene, biomarkers.

Introducción

Los miRNAs son RNA pequeños no codificantes, con una longitud de 22 nucleótidos aproximadamente. Poseen un rol importante en la regulación génica (Vishnoi & Rani, 2023), principalmente mediante su interacción con los RNA mensajeros (mRNAs) y la inhibición de la traducción proteica (Ho *et al.*, 2022). Esto hace que los miRNAs se vean implicados en diversos procesos biológicos adicionales, dentro de los cuales se encuentran la proliferación, diferenciación, metabolismo y apoptosis, entre otros (de Mello *et al.*, 2024; O'Brien *et al.*, 2018). A lo largo de esta revisión, se ofrece un panorama integral de los miRNAs, explorando su biogénesis, regulación, función y su impacto en la oncogénesis y tumorogénesis. Se discute su potencial terapéutico, tanto como biomarcadores en diagnóstico y pronóstico, además de su uso como blancos terapéuticos en el cáncer. Esta revisión tiene como objetivo describir el papel de los miRNAs en el cáncer y su relevancia como estrategias diagnósticas y terapéuticas.

Generalidades e historia sobre los miRNAs

La regulación génica mediante RNAs pequeños es una característica presente en especies pertenecientes a los tres dominios de la vida: bacterias, arqueas y eucariotas. Este mecanismo evolucionó originalmente como un mecanismo de defensa contra ácidos nucleicos extraños, guiando proteínas efectores hacia ácidos nucleicos específicos (Dexheimer & Cochella, 2020). En el humano, se tienen aproximadamente 2000 genes que codifican para miRNAs, lo que consiste en un 1-5% del total de genes predecidos en el ser humano. Se conoce que en mamíferos, los miRNAs regulan aproximadamente al 30% de los genes codificantes de proteínas (Vishnoi & Rani, 2023).

En 1993, fue descubierta la producción de un RNA pequeño no codificante a partir del gen *lin-4* de *Caenorhabditis elegans*, procesado a partir de un precursor en forma de horquilla. Se descubrió que reprimía la producción de proteínas del mRNA de *lin-14* mediante interacciones RNA-RNA. Aunque al principio se pensaba que era único de los nemátodos, posteriormente se demostró en los años 2000 que pequeños RNA endógenos (como *lin-4* y *let-7*) desempeñan un papel en células eucariotas (O'Brien *et al.*, 2018).

Muchos miRNAs, al igual que su maquinaria proteica, se encuentran altamente conservados. Se han encontrado más de 30 miRNAs específicos presentes y compartidos entre todos los animales que poseen simetría bilateral. Por otra parte, cientos de otros miRNAs se han conservado

dentro de clados específicos. Una proporción considerable de los genes codificantes de proteínas en *Drosophila* (37%) y en humanos (60%) contienen sitios de unión a miRNAs que han sido preservados a lo largo de la evolución (Dexheimer & Cochella, 2020).

Vía canónica de la biogénesis de MiRNAs

En la biogénesis de los miRNAs se ven involucrados diversos procesos, los cuales inician en el núcleo y finalizan en el citoplasma (Ho *et al.*, 2022). Su biogénesis comienza con la generación de un transcripto primario (pri-miRNA) a partir del DNA, mediante la acción de la RNA polimerasa II (Dexheimer & Cochella, 2020). Los miRNAs pueden ser procesados de forma intrágénica, a partir de exones e intrones de DNA nuclear, o de forma intergénica, a partir de un gen huésped con regulación de sus promotores. Este pri-miRNA es posteriormente procesado de manera post- o co-transcripcional a través de diferentes rutas de biogénesis, clasificadas en la vía canónica (predominante) y, en menor medida, en vías no canónicas (de Mello *et al.*, 2024).

En la vía canónica, el procesamiento de los pri-miRNAs inicia de forma co-transcripcional en el núcleo, mediante la acción del complejo Microprocesador conformado por la RNasa III endonucleasa Drosha y su cofactor DGCR8. El complejo Microprocesador (Drosha-DGCR8) comienza su interacción con los pri-miRNAs al reconocer una estructura secundaria en forma de horquilla flanqueada por un RNA monocatenario (Dexheimer & Cochella, 2020). Drosha, consecuentemente, corta ambas hebras del tallo, liberando una molécula de 60-70 nucleótidos en forma de lazo, conocida como precursor de miRNA (pre-miRNA) (Vishnoi & Rani, 2023). Este precursor es exportado al citoplasma por interacción con la Exportina-5 (Exp5) y Ran-GTPasa (Shang *et al.*, 2023). Una vez en el citoplasma, la maduración del pre-miRNA es llevada a cabo por la RNasa III endonucleasa Dicer, que reconoce el fosfato en el extremo 5' y el saliente de 2 nucleótidos en el extremo 3' del pre-miRNA, y corta la estructura de lazo hebra (Vishnoi & Rani, 2023). Esto genera una doble hebra de miRNA de 21-25 nucleótidos de longitud, la cual es incorporada al *miRNA-induced silencing complex* (miRISC) consecuentemente. El complejo miRISC está conformado por múltiples proteínas, incluyendo la Ago2, un componente catalítico encargado de remover una hebra del miRNA. Se nombra a cada hebra de miRNA de acuerdo a la direccionalidad en la que se generaron, siendo miRNA-5p si se originó del extremo 5' y miRNA-3p si fue originado del extremo 3'. Aquella hebra que permanece incorporada al complejo miRISC será la hebra guía (*leading strand* por sus siglas en inglés) y la otra hebra, denominada hebra pasajera, será degradada (Annese *et al.*, 2020).

Usualmente, la hebra guía es aquella con menor estabilidad en el extremo 5' o la presencia de un 5' uracilo, aunque la selección de la hebra puede variar de acuerdo al propósito celular y a el entorno (de Mello *et al.*, 2024).

Vía no-canónica de la biogénesis de miRNAs

Hasta la fecha, se han descubierto múltiples vías no-canónicas para la biogénesis de miRNAs, generalmente clasificadas como vías independientes de Drosha-DGCR8 y vías independientes de Dicer. En estas vías participan diversas proteínas involucradas en la vía canónica (Annese *et al.*, 2020; Stavast & Erkland, 2019).

Como ejemplo de las vías independientes de Drosha-DGCR8, se encuentra el proceso de biogénesis de miRtrones, los cuales se derivan de intrones codificantes de proteínas. En lugar de ser procesados por el complejo Microprocesador, se forman mediante el splicing del pre-mRNA. Tras su empalme, son transportados mediante la Exportina-5 al citoplasma, siendo ahí procesados por Dicer para la generación de miRNAs maduros (Annese *et al.*, 2020).

En cuanto a las vías Dicer-independientes, un ejemplo sería la biogénesis de pre-miR-451. Este es procesado de forma inicial por Drosha, siendo liberado de forma posterior el pre-miRNA. En el citoplasma, es cargado directamente a Ago2, catalizando de esta manera su maduración. No es procesado por Dicer ya que su horquilla es demasiado corta para ser reconocida de forma eficiente (Annese *et al.*, 2020). Otros miRNAs procesados por vías no-canónicas incluyen aquellos generados a partir de los RNAs pequeños nucleolares (snoRNAs) y RNAs de transferencia (tRNAs) (Stavast & Erkland, 2019).

Mecanismos de regulación de la biogénesis de miRNAs

Existen múltiples mecanismos que regulan la producción de miRNAs en distintos tipos celulares y etapas durante el proceso de biogénesis. Durante el proceso de transcripción, la regulación determinará si el miRNA será producido, existiendo una correlación entre las tasas de transcripción y la abundancia del miRNA (Dexheimer & Cochella, 2020).

La transcripción de los pri-miRNAs está controlada por factores de transcripción y potenciadores específicos, siendo determinantes de los patrones de expresión. Los factores de transcripción se unen al sitio de inicio de transcripción, mientras que los potenciadores actúan facilitando la unión de la RNA polimerasa. En algunos casos, la regulación transcripcional también se da por bucles de retroalimentación, donde la regulación positiva o negativa de un miRNA puede amplificar o disminuir su propia expresión. Algunos ejemplos de factores de transcripción que actúan como reguladores de la expresión de miRNAs son p53, MYC, ZEB1, ZEB2 y MYOD1.

Asimismo, mecanismos epigenéticos como la metilación del DNA y las modificaciones de histonas también desempeñan un papel clave en la regulación de los genes de miRNAs (Gregorova *et al.*, 2021).

La regulación post-transcripcional de los miRNAs se da en dos niveles. De forma global al regular el complejo Microprocesador y a Dicer, y de forma individual a nivel de los miRNAs, donde la interacción con la maquinaria involucrada en la biogénesis se ve afectada por procesos de regulación intrínseca. Aquí, secuencias únicas o características estructurales específicas del miRNA determinan la eficacia o especificidad en diversos procesos (Dexheimer & Cochella, 2020).

Para el control de Drosha, existen diversos mecanismos involucrados en modificar sus niveles de expresión, actividad y especificidad. Dentro de estos, destaca el proceso de autorregulación entre Drosha y DGCR8. DGCR8 tiene la capacidad de estabilizar a Drosha mediante interacción proteína-proteína, mientras que Drosha realiza el efecto contrario, desestabilizando el mRNA de DGCR8. Esta autorregulación mantiene la homeostasis de los niveles de miRNAs, y representa un paso más donde la maduración de miRNAs puede ser regulada. Adicionalmente, Drosha y DGCR8 se asocian a diversos cofactores (los cuales facilitan el procesamiento de ciertos miRNAs) entre los cuales se encuentran p68 y p72, que aparentemente actúan como puentes entre otros factores reguladores, como p53 y las proteínas SMAD (Gregorova *et al.*, 2021). Asimismo, el bucle terminal de los precursores de miRNAs juega un papel clave en la regulación mediada por algunos cofactores, incluyendo proteínas como la ribonucleoproteína nuclear heterogénea A1 (HNRNPA1) y KSRP. Estas se unen al bucle terminal de pri-mir-18a y pri-let-7, respectivamente, y facilitan el procesamiento mediado por Drosha. Por otro lado, las proteínas LIN28A y su homóloga LIN28B se unen al bucle terminal de pri-let-7 y suprimen el procesamiento mediado por Drosha y Dicer (Komatsu *et al.*, 2023).

En el mecanismo de transporte de los pre-miRNAs hacia el citoplasma, mediado por la Exportina-5, también se han encontrado diversos mecanismos para la regulación. Puede ocurrir de las siguientes maneras, por ejemplo: la insuficiencia de esta proteína bloquea la exportación, o mutaciones y cambios estructurales en pre-miRNAs pueden impedir o modificar la afinidad del reconocimiento por Exportina-5 (Gregorova *et al.*, 2021).

La biogénesis también puede ser regulada de forma global al afectar los niveles de Dicer y su actividad. El mRNA de Dicer es como tal un target de represión por parte de los miRNAs, a través de sus 3 sitios de unión de let-7 dentro de su secuencia codificadora. Como se había mencionado anteriormente, Lin28 reprime la actividad tanto de Drosha como de Dicer al reconocer secuencias específicas en miRNAs con let-7.

De forma adicional, la proteína Dicer es capaz de regular de forma negativa su propia actividad. La actividad de Dicer también se ve alterada mediante interacciones con diversas proteínas, como la *HIV-1 TAR RNA-binding protein* (Gregorova *et al.*, 2021; Komatsu *et al.*, 2023).

La regulación intrínseca de los miRNAs ocurre mediante modificaciones en su secuencia o estructura, que afectan su maduración y estabilidad. Estas incluyen polimorfismos (SNPs) que pueden alterar su formación o función, adición de nucleótidos al extremo 3' (*tailing*) que modifica su procesamiento, edición de RNA que cambia su estructura y dificulta el trabajo de enzimas como Drosha y Dicer, y metilación que interfiere con su maduración (Komatsu *et al.*, 2023).

Es importante considerar que los niveles de miRNAs maduros dentro de las células dependen no solo de su biogénesis, sino también de su estabilidad, la cual es fundamental para la regulación de su función. La vida media de diferentes moléculas de RNA varía significativamente (Sadakierska-Chudy, 2020). Mientras que la vida media de los miRNAs es de 2 a 4 horas, la de los miRNAs puede extenderse desde días hasta semanas (Shang *et al.*, 2023). La estabilidad de los miRNAs maduros se atribuye a su estrecha asociación con las proteínas Ago, que les brindan protección contra las exorribonucleasas. La interacción con los miRNAs diana estabiliza esta asociación entre los miRNAs y las proteínas Ago; sin embargo, cuando los miRNAs diana no están disponibles, los miRNAs se disocian de la proteína Ago, lo que conduce a su degradación, mediada principalmente por las exorribonucleasas XRN-1/2 (Gregorova *et al.*, 2021).

Mecanismos de regulación de la expresión génica mediados por los miRNAs

Los miRNAs son capaces de reducir la expresión génica mediante múltiples vías y mecanismos (Gregorova *et al.*, 2021). El silenciamiento génico mediado por miRNAs se da mediante el miRISC, conformado por la hebra guía de miRNA maduro y la proteína AGO. Se unen a secuencias complementarias en los RNA mensajeros, por lo general en la región 3' no traducida (3' UTR). Sin embargo, también se ha reportado la interacción de los miRNAs con otras regiones, incluyendo la UTR 5', la secuencia codificadora y los promotores génicos (O'Brien *et al.*, 2018). Ocurre mediante emparejamiento de la región "semilla" proximal a 5' (nucleótidos 2 a 8) del miRNA con el sitio de emparejamiento en el mRNA objetivo en la región 3' UTR (Kozomara *et al.*, 2019). La unión del miRNA a 3' UTR lleva a la escisión o degradación del mRNA, finalizando con la inhibición de la traducción (Sadakierska-Chudy, 2020).

El grado de complementariedad determina si se presenta el corte del mRNA blanco mediado por AGO2, o si ocurre una inhibición de traducción mediada por miRISC y degradación

del mRNA blanco (O'Brien *et al.*, 2018). Una complementariedad completa induce la actividad de la endonucleasa de AGO2, llevando a la escisión del DNA blanco. Sin embargo, en las células animales, la mayoría de las interacciones no presentan una complementariedad completa, lo que previene esta actividad de endonucleasa. En su lugar, la complementariedad completa induce el reclutamiento de la familia de proteínas GW182, las cuales interactúan con PABPC, la cual promueve la deadenilación del mRNA reclutando complejos de poli (A) desadelinasas (PAN2-PAN3 y CCR4-NOT). Posteriormente, las enzimas DCP1-DCP2 reconocen y eliminan la cp 5' de transcritos de mRNA, volviéndose susceptibles a degradación por la exorribonucleasas 1 (XRN1) (Sadakierska-Chudy, 2020).

Se ha reportado la existencia de miRNAs involucrados en la regulación al alta de la expresión génica. Han sido identificados miRNAs con unión a 3'UTR o 5'UTR capaces de aumentar la tasa de traducción de las proteínas. La activación de la traducción mediada por miRNAs involucra a AGO y a FXR1, en lugar de GW182. Esto sugiere que el incremento de expresión génica regulado por miRNAs se da dentro de condiciones específicas (O'Brien *et al.*, 2018; Gregorova *et al.*, 2021).

Asimismo, hay miRNAs que ejercen regulación génica dentro del núcleo. La proteína AGO puede transportarse entre el citoplasma y el núcleo mediante importinas, a través de interacción con TNRC86. Se encontró que el complejo miRISC en el núcleo, regula tanto las tasas de transcripción como los niveles post-transcripcionales del mRNA. Se ha encontrado asociado con la eucromatina en loci génicos con transcripción activa. Sin embargo, la comprensión de cuándo y cómo los miRNAs ejercen sus funciones en el núcleo sigue siendo limitada (O'Brien *et al.*, 2018).

Diversos estudios han mostrado que la regulación génica por miRNA es dinámica, con diversos factores involucrados en la complejidad de esta regulación. El complejo miRISC se ha detectado en diversas ubicaciones subcelulares, con funciones clave según su distribución. Asimismo, cambios en las dinámicas miRNA/mRNA, o modificaciones en la ubicación global de miRISC en respuesta a cambios en el ambiente celular, también pueden afectar la actividad de los miRNAs (O'Brien *et al.*, 2018).

La relación entre la cantidad y localización de los miRNA, el tipo y estado celular, y su regulación sigue siendo un área de estudio activa. Los miRNA pueden regular las redes génicas de manera dinámica y temporal, como ocurre en los bucles de retroalimentación, además de mantener la regulación génica en su estado estable.

Aparte de las interacciones específicas entre los miRNA y los mRNA, los cambios en la localización del complejo

miRISC causados por cambios en el entorno celular, como el estrés, también afectan la actividad de los miRNA. Este dinamismo permite que los miRNA no solo regulen de manera individual, sino que también jueguen un papel clave en redes complejas de regulación (O'Brien *et al.*, 2018; Shang *et al.*, 2023).

Cambios en la biogénesis de miRNAs en cáncer

No existe una sola teoría o mecanismo que explique la desregulación de los miRNAs en el cáncer. Se cree que, debido a la complejidad de los sistemas, múltiples mecanismos están involucrados, incluidos aquellos relacionados con la biogénesis de los miRNAs, la regulación de factores de transcripción o mutaciones dentro de los propios miRNAs. Un proceso tumorigénico implica una alteración significativa en estos mecanismos, lo que cambia la homeostasis celular y conduce a una modificación global en la expresión de los miRNAs (Shang *et al.*, 2023; Stavast & Erkland, 2019).

La expresión en miRNAs puede verse alterada por cambios en los números de copia de miRNAs y ubicaciones de los genes. Múltiples miRNAs humanos se encuentran localizados en regiones genómicas y sitios frágiles asociados con la tumorigénesis (Vishnoi & Rani, 2023). Se sugiere que cambios anormales en su expresión podrían surgir de amplificación, delección o translocaciones de estas regiones genómicas que abarcan genes de miRNA (Ali Syeda *et al.*, 2020).

De igual manera, la expresión de miRNAs se ve altamente regulada por factores de transcripción, por lo que una desregulación de factores clave, como p53 o c-Myc, podrían llevar a la expresión anormal de miRNAs (Ali Syeda *et al.*, 2020). c-Myc se ha encontrado en aumento en diversos cánceres, donde se ve afectada la regulación de la apoptosis y proliferación celular. c-Myc puede activar la transcripción del cluster oncogénico *miR-17-92*, reprimir la transcripción de miRNAs supresores de tumores como *mir-15a* o *miR-26*, o incluso actuar mediante mecanismos de regulación reciproca con diversos miRNAs. P53, por su parte, se ve involucrado en la expresión regulada de diversos genes (incluidos una variedad de los que codifican para miRNAs), formando una red compleja de regulación de progresión en el ciclo celular y la apoptosis (Shang *et al.*, 2023).

Las alteraciones epigenéticas también ocupan un papel en cáncer, incluyendo mecanismos de hipometilación global del DNA, la hipermetilación del DNA en genes supresores de tumores y alteraciones de patrones de modificación de histonas (Ali Syeda *et al.*, 2020). Los miRNAs son susceptibles a la modulación epigenética. Por ejemplo, múltiples miRNAs, como miR-148a y miR-34b/c, han sido identificados como silenciados por hipermetilación en varios cánceres, incluyendo de mama y colon.

La modificación de histonas afecta la expresión de miRNAs mediante remodelación de cromatina y cooperaciones con modificaciones en la metilación del DNA (Shang *et al.*, 2023).

En adición a las alteraciones genéticas, los miRNAs también pueden verse afectados por defectos en la maquinaria involucrada en su biogénesis, la cual tiene un impacto en el desarrollo de cáncer (Shang *et al.*, 2023). El silenciamiento de Dicer o Drosha promueve la transformación celular y la tumorigénesis en varios tipos de tumores, mientras que en otros, se han visto inversamente correlacionados con el pronóstico del paciente, como se ha reportado en cáncer ovárico (Ali Syeda *et al.*, 2020).

Al igual que con Dicer y Drosha, la desregulación de las proteínas Argonauta (AGO 2) y la Exportina 5 (XPO5) han sido también observadas en cáncer. En diversos tumores, como en cáncer gástrico y de mama, se ha encontrado una sobreexpresión de AGO2, la cual se cree podría facilitar el papel de oncomiRs en la supresión de sus genes diana (Shang *et al.*, 2023). XPO5 presenta mutaciones inactivantes en ciertos tumores con inestabilidad de microsatélites, provocando un defecto en la exportación de pre-miRNAs, lo que lleva a la acumulación de pre-miRNAs en el núcleo y disminuye su procesamiento (Ali Syeda *et al.*, 2020).

Papel de los miRNAs en la tumorogénesis

Múltiples miRNAs humanos se han encontrado asociados con el desarrollo de cáncer. Estas moléculas tienen un rol en el control de diversos procesos, como la proliferación celular, adhesión celular y angiogénesis. Los miRNAs pueden actuar tanto como oncogenes (denominados "oncomiRs") o como supresores de tumores ("miRs oncosupresores"), dependiendo del contexto celular y los genes blanco. La desregulación de la expresión de miRNAs está estrechamente asociada con la iniciación, progresión y metástasis del cáncer (Vishnoi & Rani, 2023). Los miRNAs no solo tienen la habilidad de regular moléculas claves en cáncer, sino que también contribuyen a redes de señalización entre las células y su microambiente (Melo & Esteller, 2020).

Las anormalidades en la proliferación celular son una de las principales causas de la tumorigénesis, donde un crecimiento o división celular fuera de control lleva al desarrollo de células cancerosas. Se ha evidenciado que algunos miRNAs se integran en vías críticas de proliferación celular, y que la desregulación de estos contribuye a la evasión de los supresores tumorales y al mantenimiento de señales proliferativas en las células cancerosas (Ali Syeda *et al.*, 2020).

En la progresión tumoral, la evasión de la apoptosis es otra característica regulada por los miRNAs mediante la regulación al alza de los reguladores

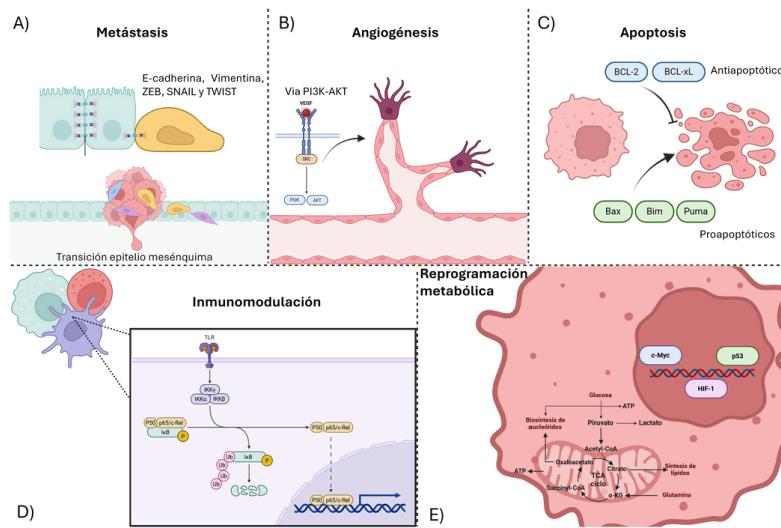


Figura 1. Rol de los miRNAs en la oncogénesis y procesos asociados. Los miRNAs desempeñan un papel clave en desarrollo y progresión del cáncer mediante la regulación de múltiples vías de señalización celular. A) Estos regulan la expresión de factores de transcripción como ZEB, SNAI1 y TWIST, asociados con la metástasis y la transición epitelio-mesénquima. B) Además de activar rutas como PI3K/Akt durante la angiogénesis. C) También influyen en las proteínas antiapoptóticas (BCL-2 y BCL-xL) y proapoptóticas (Bax, Bim y Puma), determinando la supervivencia celular. D) Modulan vías como mTOR y NF-κB, involucradas en la inmunomodulación tumoral. E) Finalmente participan en la reprogramación metabólica al modular oncogenes como c-Myc, HIF-1 y p53.

antiapoptóticos, la supresión de factores proapoptóticos y la inhibición de las vías de muerte celular inducidas por ligandos extrínsecos. Reguladores antiapoptóticos como Bcl-2 y Bcl-xL, y factores pro-apoptóticos como Bax, Bim y Puma, son objetivos potenciales de algunos miRNAs que desempeñan un papel crucial en la regulación de la muerte celular. En la leucemia linfocítica crónica, el miR-15a y el miR-16-1 se encuentran disminuidos, y su expresión se correlaciona inversamente con la expresión de Bcl-2. De igual manera, los miRNAs contribuyen regulando componentes de la vía apoptótica extrínseca, como el ligando Fas y su receptor Fas (Melo & Esteller, 2020).

La metástasis es un proceso biológico complejo que involucra múltiples etapas. Un paso inicial clave es la transición epitelio-mesénquima (EMT), donde se pierde la adhesión celular debido a la represión de E-cadherina y la activación de genes asociados con la motilidad e invasión celular. La EMT está controlada por múltiples vías de señalización y factores de transcripción. Los miRNAs tienen un papel fundamental en este proceso, ya que pueden dirigirse directamente a marcadores como E-cadherina y vimentina, o regular factores de transcripción como ZEB, SNAI1 y TWIST, influyendo en vías de señalización clave como Wnt, PTEN, TGF-β y Ras (Ali Syeda *et al.*, 2020; Hill & Tran, 2021).

La progresión tumoral involucra procesos como la angiogénesis, la reprogramación metabólica y la inmunomodulación, todos regulados por miRNAs. En la angiogénesis, los miRNAs actúan sobre la vía PI3K/Akt

para regular la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), promoviendo la formación de nuevos vasos sanguíneos que abastecen de nutrientes y oxígeno al tumor. En la reprogramación metabólica, los miRNAs modulan oncogenes como c-Myc, HIF-1 y p53, alterando procesos clave como el efecto Warburg y regulando transportadores de glucosa y enzimas metabólicas esenciales (Hill & Tran, 2021).

En el ámbito de la inmunomodulación, los miRNAs controlan vías como mTOR y NF-κB, que participan en respuestas inflamatorias e inmunes, además de influir en la función de células inmunitarias como macrófagos, MDSCs, células dendríticas y células NK. Estas regulaciones contribuyen a la capacidad del tumor para crecer, invadir y evadir mecanismos de eliminación inmunitarios (Hill & Tran, 2021).

miRNAs como biomarcadores y su uso en cáncer

Si bien la mayoría de los miRNAs se localizan dentro de las células, se ha mostrado que también pueden liberarse a fluidos como sangre, orina, saliva y leche materna, lo que permite su uso como biomarcadores. Su liberación puede ocurrir por daño celular o mediante mecanismos activos, como su transporte en vesículas extracelulares o su unión a proteínas específicas (O'Brien *et al.*, 2018).

Alrededor del 10% de los miRNAs circulantes se liberan en exosomas, mientras que el 90% restante forma complejos con proteínas como AGO2, nucleofosmina 1 (NPM1) y lipoproteínas de alta densidad (HDL) (Condrat *et al.*, 2020), lo cual les proporciona protección

contra la degradación por RNAsas en los fluidos biológicos, y aumenta su estabilidad (Ho *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2018). La liberación extracelular de miRNAs es un proceso regulado que les permite desempeñar funciones regulatorias en células blanco, funcionando como mecanismos de comunicación intercelular tanto en condiciones normales como patológicas (Condrat *et al.*, 2020). Además, cada fluido biológico presenta un patrón distintivo de expresión de miRNAs, lo que sugiere una función biológica específica asociada a los diferentes tejidos y al estado fisiológico (Chakrabortty *et al.*, 2023). Los miRNAs son biomarcadores prometedores, pues cumplen con características clave como especificidad, sensibilidad, estabilidad y posibilidad de ser obtenidos mediante métodos no invasivos (Lujambio & Esteller, 2012). En particular, los miRNAs circulantes destacan por su alta estabilidad en diversas muestras biológicas, pudiendo detectarse incluso años después de la obtención de la muestra. Además, su obtención es no invasiva y los métodos de medición son precisos y sensibles, sin necesidad de recurrir a muestras de tejido (Chakrabortty *et al.*, 2023). Estos miRNAs presentan especificidad para ciertos tejidos y sus niveles varían en presencia de múltiples enfermedades, incluyendo diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares y cáncer (Ho *et al.*, 2022). Entre los diversos métodos de detección para los miRNAs, se incluyen Northern blot, RT-PCR en tiempo real, PCR digital, microarrays de miRNA y secuenciación de próxima generación, cada uno de estos con sus ventajas y limitaciones (Chakrabortty *et al.*, 2023). Aunque los miRNAs se propusieron como biomarcadores para el cáncer desde 2008, su aplicación clínica aún está en etapa inicial debido a discrepancias en los resultados y a la falta de protocolos estandarizados que garanticen su verificación en distintas poblaciones, tipos de muestra y condiciones patológicas (Condrat *et al.*, 2020).

El análisis comparativo de perfiles de expresión de miRNAs entre tejidos sanos y tumorales ha permitido identificar patrones específicos que diferencian a células tumorales de las celulas sanas, estandarizan el tumor y ofrecen información pronóstica relevante, como riesgo de recurrencia y respuesta a tratamientos (Hayes *et al.*, 2014). Sin embargo, la baja especificidad de algunos miRNAs y la influencia de factores como edad, sexo y tratamientos previos representan desafíos para la reproducibilidad y precisión diagnóstica (Tiberio *et al.*, 2015).

Para avanzar en su uso clínico, es fundamental controlar rigurosamente las variables preanalíticas y analíticas, validar resultados en estudios prospectivos y desarrollar métodos estandarizados, accesibles y consistentes que permitan superar las limitaciones y aprovechar el potencial de los miRNAs como biomarcadores fiables (Condrat *et al.*, 2020).

miRNAs como blancos terapéuticos en cáncer

El uso de miRNAs como blancos terapéuticos se ha basado principalmente en 2 estrategias: la inhibición de miRNAs oncogénicos y la restauración de miRNAs supresores de tumores (Menon *et al.*, 2022). Modular la expresión de miRNA en lugar de genes hace posible dirigir el tratamiento a varios genes y vías de manera simultánea, lo cual presenta una ventaja potencial como terapia (Fu *et al.*, 2021).

Los miRNAs sintetizados para dirigirse a miRNAs endógenos se conocen como anti-miRs, y suelen ser oligonucleótidos anti-miRNA (AMOs) de cadena simple que tienen complementariedad con la secuencia del miRNA endógeno, bloqueando su interacción con el gen diana y permitiendo la expresión de genes supresores de tumores. Otras estrategias terapéuticas incluyen esponjas de miRNA, inhibidores de pequeñas moléculas, enmascaramiento de miRNA y ácidos nucleicos bloqueados (LNA) (Menon *et al.*, 2022).

Frecuentemente, los AMOs son modificados para mejorar su estabilidad química y aumentar la afinidad de los oligonucleótidos. Entre estas modificaciones se encuentran los ácidos nucleicos bloqueados (LNA), que son de las más utilizadas. Además, dentro de los AMOs se incluyen los oligómeros de fosforodiamidato morfolino (PMO) y los ácidos nucleicos peptídico (PNA), los cuales también mejoran la estabilidad y eficacia en la inhibición de miRNAs. Por otro lado, las esponjas de miRNA están diseñadas para funcionar como inhibidores competitivos, ya que poseen múltiples sitios de unión que les permiten prevenir la interacción entre los miRNAs y su mRNA diana. Los inhibidores de pequeñas moléculas modulan la biogénesis de miRNAs o su interacción con mRNAs, favoreciendo la producción de miRNAs supresores de tumores. Finalmente, el enmascaramiento de miRNA consiste en la creación de secuencias complementarias que se unen a los sitios de unión en el mRNA, bloqueando así el acceso de los miRNAs a sus sitios diana (Melo & Esteller, 2020; Menon *et al.*, 2022).

Los miRNAs supresores de tumores suelen estar regulados a la baja en el cáncer, lo que provoca la activación de vías celulares oncogénicas. La restauración de sus niveles perdidos puede inhibir estas vías. Los imitadores de miRNA, que son moléculas de RNA de doble cadena químicamente modificadas, son herramientas efectivas para reemplazar los miRNAs supresores de tumores y restaurar su función. Sin embargo, debido al estado inestable de los imitadores de miRNA en el sistema biológico, el principal obstáculo para su aplicación es desarrollar un sistema de entrega efectivo (Menon *et al.*, 2022; Salehi & Mansoori, 2022).

Existen diversos factores que han limitado la aplicación de los miRNAs como blancos terapéuticos en la clínica,

la eficiencia en la entrega, la especificidad, la toxicidad y la rápida eliminación. Garantizar una entrega efectiva de los miRNAs resulta complicada por la baja absorción celular de los sistemas de entrega sintéticos, además de la necesidad de atravesar diversos sistemas circulatorios complejos y membranas celulares. Asimismo, la capacidad de los miRNAs para unirse a múltiples blancos puede causar efectos fuera del objetivo, lo que convierte la especificidad en una preocupación principal. Además, el uso de miRNAs sintéticos podría llevar a la acumulación de fármacos y toxicidad debido a su papel en la regulación de enzimas metabolizadoras de medicamentos. Finalmente, la rápida eliminación de los fármacos de miRNA en el torrente sanguíneo, en conjunto con la degradación por nucleasas y problemas de escape endosomal, siguen siendo desafíos importantes (Menon *et al.*, 2022; Salehi & Mansoori, 2022).

Conclusión

Desde su descubrimiento, el panorama de los miRNAs ha evolucionado enormemente, pasando de ser considerados simples moléculas reguladoras a herramientas prometedoras en el estudio y tratamiento del cáncer debido a su capacidad para regular múltiples vías biológicas y actuar como biomarcadores. Su papel en la oncogénesis y la progresión tumoral, ya sea como oncogenes o supresores tumorales, destaca su relevancia clínica y su potencial terapéutico. Sin embargo, aunque se han logrado avances significativos en su comprensión y aplicación, es fundamental superar desafíos como la estandarización de protocolos, la especificidad y reproducibilidad de los estudios, y la eficiencia en la administración de terapias basadas en miRNAs. Esto permitirá integrar de manera más efectiva estas moléculas en estrategias clínicas para mejorar el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento del cáncer.

Literatura citada

- Ali Syeda, Z., Langden, S. S. S., Munkhzul, C., Lee, M., & Song, S. J. (2020). Regulatory Mechanism of MicroRNA Expression in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5), 1723. <https://doi.org/10.3390/ijms21051723>
- Annese, T., Tamma, R., De Giorgis, M., & Ribatti, D. (2020). microRNAs Biogenesis, Functions and Role in Tumor Angiogenesis. *Frontiers in Oncology*, 10, 581007. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.581007>
- Bofill-De Ros, X., & Vang Ørom, U. A. (2024). Recent progress in miRNA biogenesis and decay. *RNA Biology*, 21(1), 36-43. <https://doi.org/10.1080/15476286.2023.2288741>
- Chakrabortty, S., Khanna, K., & Sharma, P. K. (2023). Current trends in microRNA detection methods. *Scientific Reports*, 13(1), 1456. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28654-x>
- Condrat, C. E., Thompson, D. C., Barbu, M. G., Bugnar, O. L., Boboc, A., Cretoiu, D., ... & Voinea, S. C. (2020). miRNAs as Biomarkers in Disease: Latest Findings Regarding Their Role in Diagnosis and Prognosis. *Cells*, 9(2), 276. <https://doi.org/10.3390/cells9020276>
- de Mello, A. S., Ferguson, B. S., Shebs-Maurine, E. L., & Giotto, F. M. (2024). MicroRNA Biogenesis, Gene Regulation Mechanisms, and Availability in Foods. *Non-Coding RNA*, 10(5), 52. <https://doi.org/10.3390/ncrna10050052>
- Dexheimer, P. J., & Cochella, L. (2020). MicroRNAs: From Mechanism to Organism. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 409. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00409>
- Fu, Z., Wang, L., Li, S., Chen, F., Au-Yeung, K. K. W., & Shi, C. (2021). MicroRNA as an Important Target for Anticancer Drug Development. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 736323. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.736323>
- Gregorova, J., Vychytilova-Faltejskova, P., & Sevcikova, S. (2021). Epigenetic Regulation of MicroRNA Clusters and Families during Tumor Development. *Cancers*, 13(6), 1333. <https://doi.org/10.3390/cancers13061333>
- Hayes, J., Peruzzi, P. P., & Lawler, S. (2014). MicroRNAs in cancer: Biomarkers, functions and therapy. *Trends in Molecular Medicine*, 20(8), 460-469. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.06.005>
- Hill, M., & Tran, N. (2021). miRNA-interplay: Mechanisms and consequences in cancer. *Disease Models & Mechanisms*, 14(4), dmm047662. <https://doi.org/10.1242/dmm.047662>
- Ho, P. T. B., Clark, I. M., & Le, L. T. T. (2022). MicroRNA-Based Diagnosis and Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13), 7167. <https://doi.org/10.3390/ijms23137167>
- Komatsu, S., Kitai, H., & Suzuki, H. I. (2023). Network Regulation of microRNA Biogenesis and Target Interaction. *Cells*, 12(2), 306. <https://doi.org/10.3390/cells12020306>
- Kozomara, A., Birgaoanu, M., & Griffiths-Jones, S. (2019). miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D155-D162. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1141>
- Lujambio, A., & Esteller, M. (2012). How amyloids are handled by the cell: The role of miRNAs in protein homeostasis and cancer. *Nature Reviews Cancer*, 12(12), 841-852. <https://doi.org/10.1038/nrc3394>
- Melo, S. A., & Esteller, M. (2020). Dysregulation of microRNAs in cancer: Playing with fire. *FEBS Letters*, 594(13), 2053-2071. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13867>
- Menon, A., Abd-Aziz, N., Khalid, K., Poh, C. L., & Naidu, R. (2022). miRNA: A Promising Therapeutic Target in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11502. <https://doi.org/10.3390/ijms231911502>
- O'Brien, J., Hayder, H., Zayed, Y., & Peng, C. (2018). Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 402. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>
- Rani, V., & Sengar, R. S. (2022). Biogenesis and mechanisms of microRNA-mediated gene regulation. *Biotechnology and Bioengineering*, 119(3), 685-692. <https://doi.org/10.1002/bit.28029>
- Sadakierska-Chudy, A. (2020). MicroRNAs: Diverse Mechanisms of Action and Their Potential Applications as Cancer Epi-Therapeutics. *Biomolecules*, 10(9), 1285. <https://doi.org/10.3390/biom10091285>
- Salehi, M., & Mansoori, B. (2022). MicroRNA delivery systems in cancer therapy. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 74, 103565. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103565>
- Shang, R., Lee, S., Senavirathne, G., & Lai, E. C. (2023). microRNAs in action: biogenesis, function and regulation. *Nature Reviews Genetics*, 24(12), 816-833. <https://doi.org/10.3390/biom10091285>
- Stavast, C. J., & Erkland, S. J. (2019). The Non-Canonical Aspects of MicroRNAs: Many Roads to Gene Regulation. *Cells*, 8(11), 1465. <https://doi.org/10.3390/cells8111465>
- Tiberio, P., Angeloni, V., Benedetti, A., & Marra, E. (2015). Challenges in MicroRNA Detection. *World Journal of Biological Chemistry*, 6(4), 154. <https://doi.org/10.4331/wjbc.v6.i4.154>
- Vishnoi, A., & Rani, S. (2023). miRNA Biogenesis and Regulation of Diseases: An Updated Overview. En S. Rani (Ed.), *MicroRNA Profiling: Methods and Protocols* (pp. 1-12). Springer US. <https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2823-1>
- Wang, H., Peng, R., Wang, J., Qin, Z., & Xue, L. (2018). Circulating microRNAs as potential cancer biomarkers: the advantage and disadvantage. *Clinical Epigenetics*, 10(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0492-1>