

Papel de los micro-RNAs en la regulación genética y su impacto en la salud

Role of microRNAs in genetic regulation and their impact on health

Julieta Anabell Díaz-Juárez ¹, Leoncio Morel-Díaz²,
Gustavo Tenorio-Torres¹.

1. Departamento de Atención a la Salud, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. Ciudad de México, México.
2. Licenciatura en Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.



Recibido: 20 de noviembre de 2024.

Aceptado: 28 de diciembre de 2024.

ART-RE-81-e080109

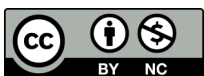
DOI: 10.5281/zenodo.15769863

Autor(a) responsable de la correspondencia

Julieta Anabell Díaz-Juárez

anabellidj@gmail.com

Calzada del Hueso 1100, Col. Villa Quietud, C.P. 04960,
Alcaldía Coyoacán. Ciudad de México, México.



Este artículo se distribuye bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional.

© Díaz-Juárez JA, Morel-Díaz L, Tenorio-Torres G. Papel de los micro-RNAs en la regulación genética y su impacto en la salud. Rev Cadena Cereb. 2024; 8(1): e080109.
<https://www.cadenadecerebros.com/articulo/2024-e080109>

RESUMEN

Los micro-RNAs (miRNAs) son pequeñas moléculas de RNA no codificante que regulan la expresión génica a nivel post-transcripcional, inhibiendo la traducción o promoviendo la degradación de RNA mensajeros (RNAm) específicos. Esta regulación afecta funciones celulares fundamentales, como la proliferación, diferenciación y apoptosis. Las alteraciones en la expresión de los miRNAs están asociadas con patologías cardiovasculares, neurodegenerativas y cáncer entre otras. Además, los miRNAs desempeñan un papel crucial en la homeostasis celular y en la respuesta a factores externos como el estrés y las infecciones. Este artículo revisa los mecanismos moleculares que subyacen a la regulación genética mediada por los miRNAs, con un enfoque en su implicación en enfermedades de elevada mortalidad. La información obtenida para este artículo se realizó mediante diferentes tipos de búsquedas: 1) Bibliográficas, investigadas en bases de datos científicas como PubMed y Scopus, que permitieron identificar estudios relevantes sobre los mecanismos de acción de los miRNAs y su impacto en la salud. 2) Sistemáticas para analizar ensayos clínicos que exploran el papel de los miRNAs como biomarcadores y dianas terapéuticas; y 3) Revisiones y meta-análisis para proporcionar una visión general y crítica sobre las perspectivas terapéuticas que emergen de la manipulación de los miRNAs. Los hallazgos sugieren que los miRNAs podrían representar un enfoque prometedor para el tratamiento y diagnóstico de diversas condiciones médicas, que contribuyan a la práctica de la medicina personalizada.

Palabras clave: micro-RNAs; expresión génica; biomarcadores; medicina personalizada.

ABSTRACT

MicroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNA molecules that regulate gene expression at the post-transcriptional level by inhibiting translation or promoting the degradation of specific messenger RNAs (mRNAs). This regulation impacts essential cellular functions such as proliferation, differentiation, and apoptosis. Dysregulation of miRNAs expression is associated with various pathologies, including cardiovascular diseases, neurodegenerative disorders, and cancer, among others. Additionally, miRNAs play a key role in cellular homeostasis and in the response to external factors like stress and infections. This article reviews the molecular mechanisms underlying miRNAs mediated gene regulation, with a particular focus on their involvement in high-mortality diseases. The information for this article was gathered through different search methods: 1) Bibliographic searches conducted in scientific databases such as PubMed and Scopus, which helped identify relevant studies on the mechanisms of action of miRNAs and their impact on health; 2) Systematic reviews to analyze clinical trials exploring the role of miRNAs as biomarkers and therapeutic targets; and 3) Reviews and meta-analyses to provide a comprehensive and critical overview of the therapeutic potential emerging from the manipulation of miRNAs. The findings suggest that miRNAs could offer a promising approach for the treatment and diagnosis of various medical conditions, thereby contributing to the advancement of personalized medicine.

Keywords: micro-RNAs; gene expression; biomarkers; personalized medicine.

INTRODUCCIÓN

En 2024, el Premio Nobel de Fisiología o Medicina fue otorgado a los científicos Victor Ambros y Gary Ruvkun en reconocimiento a su innovador descubrimiento de los microRNAs (miRNAs) y su papel crucial en la regulación postraduccional de la expresión génica. Este descubrimiento, inicialmente realizado en el modelo experimental "*Caenorhabditis elegans*", reveló un mecanismo novedoso en el cual pequeños RNA, como los codificados por el gen *lin-4*, bloquean la producción de proteínas a partir de RNA mensajero (RNAm) al unirse a secuencias específicas y así impedir su traducción¹.

Este hallazgo generó conocimiento científico que ha transformado nuestra comprensión de la biología molecular, ya que los miRNAs han demostrado ser esenciales para el desarrollo y la homeostasis celular. La desregulación de la expresión de los miRNAs ha sido implicada en una amplia gama de enfermedades, desde trastornos cardiovasculares, cáncer hasta enfermedades neurodegenerativas y autoinmunes entre otras²⁻⁴. Por otro lado, las vacunas de RNAm del SARS-CoV-2 contra la pandemia de COVID-19 resultaron ser un éxito a nivel mundial⁵. Dado su papel crucial en diversos procesos biológicos, los miRNAs se han convertido en un punto central en la investigación médica, no solo para entender los mecanismos de las enfermedades, sino también por su potencial como biomarcadores diagnósticos y blancos terapéuticos.

Esta revisión tiene como objetivo explorar las vías moleculares a través de las cuales los miRNAs influyen en la salud y la enfer-

medad, destacando la creciente evidencia que sugiere que la manipulación de la actividad de los miRNAs podría ofrecer estrategias innovadoras para la medicina personalizada y una mejora en los resultados para los pacientes.

ORIGEN Y BIOGÉNESIS DE LOS miRNAs

La biogénesis de los miRNAs inicia con la transcripción de genes específicos que codifican RNA primarios largos (pri-miRNA). Estos pri-miRNAs son procesados por la enzima Drosha en el núcleo, dando lugar a pre-miRNAs de aproximadamente 70 nucleótidos que se exportan al citoplasma⁶. En este sitio, la enzima Dicer los procesa para formar miRNAs maduros de aproximadamente 22 nucleótidos⁶. El miRNA maduro se incorpora al complejo de silenciamiento inducido por RNA (RISC), donde actúa para regular la expresión de RNA mensajeros (RNAm) específicos mediante la inhibición de la traducción o la degradación del RNAm^{6,7}. Este proceso de biogénesis permite que los miRNAs (**Figura 1**) controlen la actividad génica de manera precisa y rápida, un mecanismo fundamental para la homeostasis celular y por lo tanto, para la conservación de la salud en el ser humano⁸.

FUNCIÓN Y MECANISMOS DE ACCIÓN

Los miRNAs controlan diversos procesos biológicos al unirse a secuencias complementarias en el RNAm (**Figura 2**), regulando así

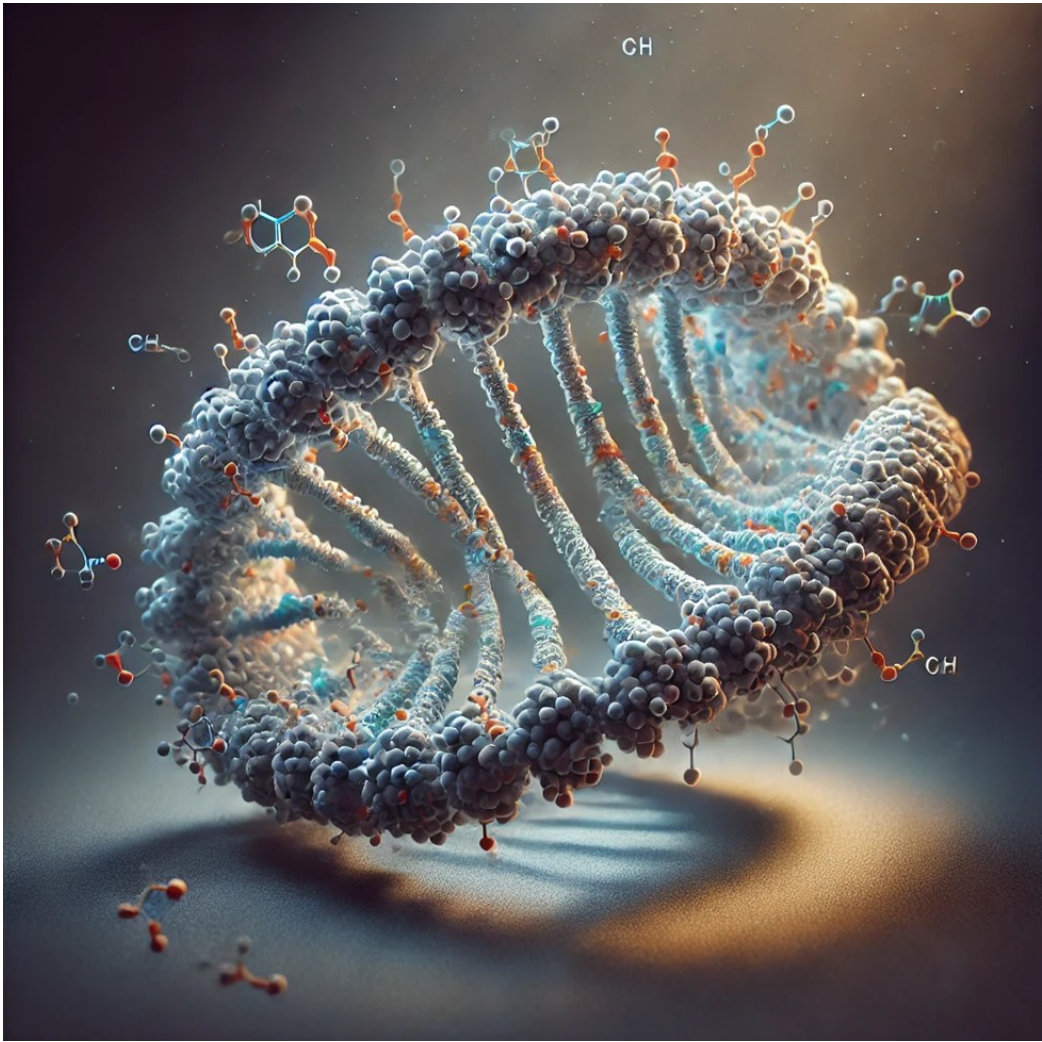
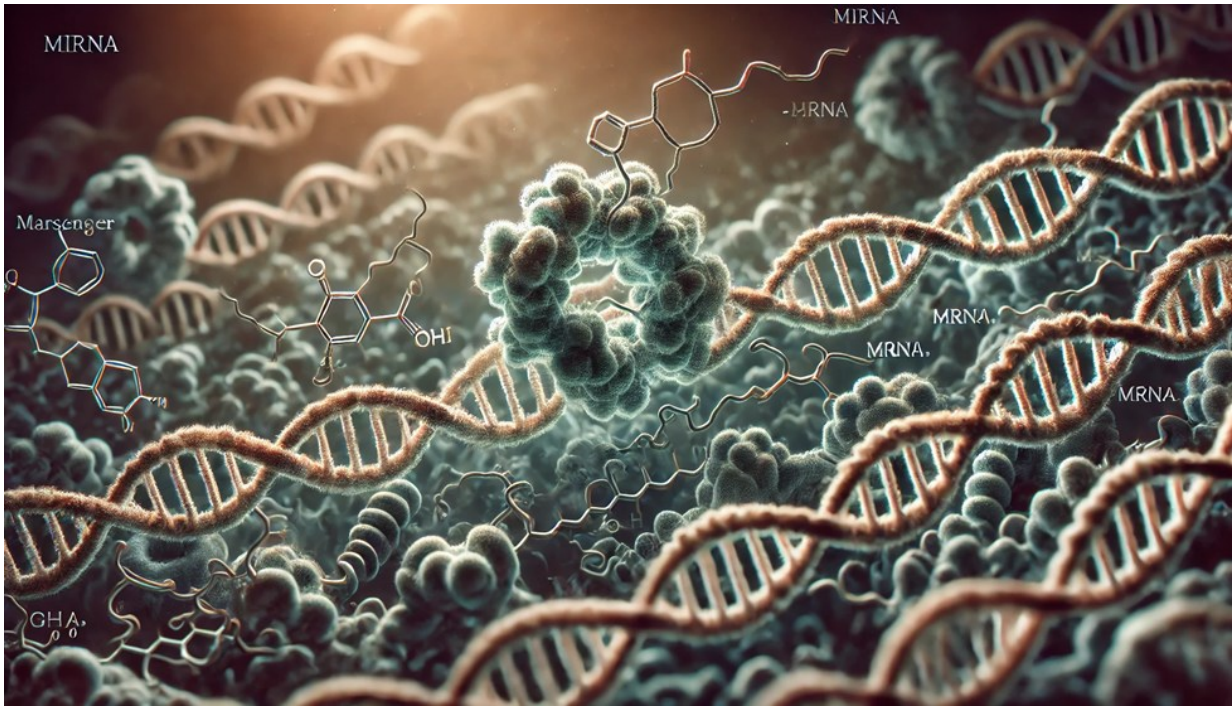


Figura 1. Ilustración altamente detallada de una molécula de micro-RNA, que muestra una secuencia de RNA de una sola hebra plegada en una estructura de horquilla (Ilustración generada con DALL-E).

Figura 2. Esta figura ilustra la interacción molecular entre una molécula de micro-RNA (miARN) y una hebra de RNA mensajero (RNAm). El miRNA se representa como una pequeña hebra plegada que se une a una región complementaria específica en el RNAm. Esta unión es fundamental para la regulación génica postranscripcional, lo que a menudo resulta en la represión de la traducción o la degradación del RNAm (Ilustración generada con DALL-E).



la expresión de genes clave en funciones como el ciclo celular, apoptosis, diferenciación celular y respuesta inmune⁹⁻¹¹. Dependiendo de la célula y de su microambiente, los miRNAs pueden actuar como oncogenes o supresores de tumores, influyendo en la progresión o inhibición del cáncer^{11, 12}. Por ejemplo, se ha encontrado que el miRNA-21 promueve el crecimiento tumoral en diversos cánceres, al inhibir la expresión de genes supresores de tumores^{13, 14}. En contraste, algunos miRNAs, como el miRNA-34a, actúan como supresores tumorales y su desregulación está asociada con un incremento en la proliferación celular y resistencia a la apoptosis¹⁵⁻¹⁷.

PAPEL DE LOS miRNAs EN LA RESPUESTA INMUNE Y ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Los miRNAs, conocidos por su papel fundamental en el cáncer, también desempeñan una función clave como reguladores de la respuesta inmune. Estos pequeños fragmentos de RNA no solo influyen en el desarrollo tumoral, sino que también están involucrados en la patogénesis de diversas enfermedades inflamatorias¹⁸⁻²¹. Su capacidad para modular la expresión génica les otorga un papel esencial en procesos biológicos complejos, afectando tanto la regulación de la inmunidad como la evolución de enfermedades relacionadas con la inflamación. El estudio de los miRNAs abre nuevas perspectivas para el tratamiento de condiciones inflamatorias y cáncer, al ofrecer posibles dianas terapéuticas para mejorar la eficacia de los tratamientos existentes. Algunos miRNAs, como el miRNA-146a, modulan la respuesta inflamatoria a través de la regulación de proteínas clave en las vías de señalización de citoquinas, y su desregulación se ha asociado con enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide^{21, 22}. Esto ha llevado al estudio de los miARNs como posibles dianas terapéuticas para enfermedades donde la inflamación crónica juega un papel crítico.

APORTES DE LOS miRNAs A LA MEDICINA: UTILIDAD DE LOS miRNAs PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES (BIOMARCADORES)

Una de las aplicaciones más prometedoras de los miRNAs es su uso como biomarcadores para el diagnóstico de enfermedades²³⁻²⁵. Los miRNAs circulantes, que se pueden detectar en sangre y otros fluidos corporales, son estables y relativamente fáciles de medir²⁶. El miRNA-21, por ejemplo, ha sido identificado como un biomarcador temprano en el cáncer de mama y pulmón, permitiendo una detección no invasiva que podría mejorar el pronóstico de los pacientes^{27, 28}. La identificación de estos biomarcadores ha facilitado la creación de perfiles de expresión que podrían permitir diagnósticos más precisos y personalizados en diversas patologías.

TERAPIAS BASADAS EN miRNAs

Los miRNAs también se están investigando como agentes terapéuticos. Las terapias basadas en miRNAs utilizan antimiRNAs o miRNAs sintéticos para modular la actividad de miRNAs específicos en enfermedades^{8, 19}. Estas estrategias están siendo probadas en modelos preclínicos de cáncer, enfermedades cardiovasculares y desórdenes neurológicos, con resultados alentadores^{24, 25}. En particular, la inhibición de miRNA-122 ha mostrado reducir la replicación del virus de la hepatitis C, lo que podría ofrecer una nueva vía terapéutica para enfermedades virales^{29, 30}.

DESAFÍOS Y FUTURO DE LOS miRNAs EN MEDICINA

Aunque el potencial terapéutico de los miRNAs es vasto, su implementación clínica aún enfrenta varios desafíos, incluyendo la entrega eficiente y segura de estas moléculas a los tejidos diana y la minimización de efectos secundarios³¹. A medida que se desarrollan tecnologías avanzadas de administración, como los nanotransportadores y las modificaciones químicas en miRNAs, el uso clínico de estos reguladores genéticos se vuelve más realista³². Además, la investigación continúa en la identificación de genes diana para cada miRNAs, lo cual es esencial para una terapia eficaz y segura. En la **Tabla 1** se muestran los mecanismos moleculares regulados por los miRNAs así como sus aplicaciones clínicas en el empleo de biomarcadores y su uso en terapias génicas.

CONCLUSIÓN

Los miRNAs han revolucionado la biología molecular al proveer un mecanismo de regulación génica sofisticado y eficaz. Su capacidad para actuar como biomarcadores y herramientas terapéuticas ofrece un futuro prometedor en el manejo de enfermedades complejas. Aunque todavía se enfrentan múltiples desafíos técnicos, los avances en la investigación podrían hacer de los miRNAs piezas claves en la medicina personalizada, mejorando los diagnósticos y abriendo nuevas puertas para el tratamiento de enfermedades para las que actualmente existen pocas o incluso nulas opciones.

Tabla 1. Procesos moleculares regulados por los micro-RNAs y aplicaciones terapéuticas.

Proceso Molecular	Efectos de los microRNAs	Descripción	Referencia
Regulación génica	Inhibición de la traducción de RNAm	Los miRNAs se unen a secuencias complementarias en el RNAm, bloqueando su traducción y disminuyendo la síntesis de proteínas específicas.	1, 6, 7, 8
Desarrollo celular	Control del ciclo celular y diferenciación	Los miRNAs regulan el ciclo de proliferación y especialización de células, impactando procesos fundamentales en la morfogénesis y desarrollo de tejidos.	9, 10
Cáncer	Regulación de genes supresores y oncogenes	Algunos miRNAs, como el miRNA-21, pueden actuar como oncogenes, promoviendo el crecimiento tumoral, mientras otros como miRNA--34a funcionan como supresores de tumores.	2, 11, 12, 13, 14, 16, 17
Inflamación y sistema inmune	Modulación de la respuesta inflamatoria	mi-RNAs como el miRNA-146a controlan las respuestas inflamatorias, regulando la expresión de genes en la señalización de citoquinas y previniendo la inflamación crónica.	18, 19, 20, 21, 22, 26, 29, 30
Enfermedades cardiovasculares	Protección y regeneración del tejido cardíaco	La regulación de miRNAs específicos puede mejorar la función cardíaca, reducir inflamación y fibrosis, y proteger el tejido cardíaco tras lesiones como infartos.	3, 4, 24
Biomarcadores diagnósticos	Detección temprana de enfermedades a partir de miRNAs circulantes en sangre	La estabilidad de los miRNAs en fluidos corporales permite su uso como biomarcadores para el diagnóstico temprano de enfermedades como el cáncer.	15, 23, 25, 29
Terapias innovadoras	Uso de miRNAs sintéticos y anti-miRNAs para regular expresión génica en enfermedades	Los anti-miRNAs y miRNAs sintéticos están siendo probados como terapias para inhibir o potenciar la acción de miRNAs específicos en cáncer y enfermedades virales.	5, 15, 31, 32

REFERENCIAS

1. Wightman B. It's about time: the heterochronic background for the 2024 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Dis Model Mech.* 2024; 17(11): dmm052187. DOI: [10.1242/dmm.052187](#)

2. Rouhi S, Ghasemi H, Alizadeh M, Movahedpour A, Vahedi F, Fattahi M, et al. miRNA-based electrochemical biosensors for ovarian cancer. *Clin Chim Acta.* 2025; 564: 119946. DOI: [10.1016/j.cca.2024.119946](#)

3. Liu Y, Yang P, Wang J, Peng W, Zhao J, Wang Z. MiRNA Regulates Ferroptosis in Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. *DNA Cell Biol.* 2024; 43(10): 492-509. DOI: [10.1089/dna.2024.0135](#)

4. Sessa F, Salerno M, Esposito M, Cocimano G, Pomara C. miRNA Dysregulation in Cardiovascular Diseases: Current Opinion and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(6): 5192. DOI: [10.3390/ijms24065192](#)

5. Seyhan AA. Trials and Tribulations of MicroRNA Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(3): 1469. DOI: [10.3390/ijms25031469](#)

6. Michlewski G, Cáceres JF. Post-transcriptional control of miRNA biogenesis. *RNA.* 2019; 25(1): 1-16. DOI: [10.1261/rna.068692.118](#)

7. Shang R, Lee S, Senavirathne G, Lai EC. microRNAs in action: biogenesis, function and regulation. *Nat Rev Genet.* 2023; 24(12): 816-833. DOI: [10.1038/s41576-023-00611-y](#)

8. Vishnoi A, Rani S. miRNA Biogenesis and Regulation of Diseases: An Updated Overview. *Methods Mol Biol.* 2023; 2595: 1-12. DOI: [10.1007/978-1-4939-6524-3_1](#)

9. Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(4): 1202-1207. DOI: [10.1016/j.jaci.2017.08.034](#)

10. Dahiya N, Atreya C. MiRNA-103b Downregulates ITGB3 and Mediates Apoptosis in Ex Vivo Stored Human Platelets. *Microna.* 2021; 10(2): 123-129. DOI: [10.2174/2211536610666210604121854](#)

11. Zhang J, Wu L, Ding R, Deng X, Chen Z. Role of miRNA-122 in cancer. *Int J Oncol.* 2024; 65(3): 83. DOI: [10.3892/ijo.2024.5671](#)

12. Barbagallo D, Ponti D, Bassani B, Bruno A, Pulze L, Akkihal SA, et al. MiR-223-3p in Cancer Development and Cancer Drug Resistance: Same Coin, Different Faces. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(15): 8191. DOI: [10.3390/ijms25158191](#)

13. Negahdary M. Role of miRNA-21 in cancer and its application in electrochemical bioanalysis. *Bioanalysis.* 2024; 16(19-20): 997-1000. DOI: [10.1080/17576180.2024.2368340](#)

14. Gunawan RR, Astuti I, Danarto HR. miRNA-21 as High Potential Prostate Cancer Biomarker in Prostate Cancer Patients in Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2023; 24(3): 1095-1099. DOI: [10.31557/APJCP.2023.24.3.1095](#)

15. He J, Xi Y, Gao N, Xu E, Chang J, Liu J. Identification of miRNA-34a and miRNA-155 as prognostic markers for mantle cell lymphoma. *J Int Med Res.* 2021; 49(5): 3000605211016390. DOI: [10.1177/03000605211016390](#)

16. Tamas T, Raduly L, Berindan-Neagoe I, Dinu C, Botan E, Bumbu B, et al. The Role of miRNA-221 and miRNA-34a in Non-Melanoma Skin Cancer of the Head and Neck Region. *Genes (Basel).* 2023; 14(2): 503. DOI: [10.3390/genes14020503](#)

17. Wang Y, Guan E, Li D, Sun L. miRNA-34a-5p regulates progression of neuroblastoma via modulating the Wnt/ β -catenin signaling pathway by targeting SOX4. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(20): e25827. DOI: [10.1097/MD.00000000000025827](#)

18. Zou L, He J, Gu L, Shahror RA, Li Y, Cao T, et al. Brain innate immune response via miRNA-TLR7 sensing in polymicrobial sepsis. *Brain Behav Immun.* 2022; 100: 10-24. DOI: [10.1016/j.bbi.2021.11.007](#)

19. Jafarzadeh A, Naseri A, Shojaie L, Nemat M, Jafarzadeh S, Bannazadeh Baghi H, et al. MicroRNA-155 and antiviral immune responses. *Int Immunopharmacol.* 2021; 101(Pt A): 108188. DOI: [10.1016/j.intimp.2021.108188](#)

20. Williams AE, Perry MM, Moschos SA, Larner-Svensson HM, Lindsay MA. Role of miRNA-146a in the regulation of the innate immune response and cancer. *Biochem Soc Trans.* 2008; 36(Pt 6): 1211-5. DOI: [10.1042/BST0361211](#)

21. Gilyazova I, Asadullina D, Kagirowa E, Sikka R, Mustafin A, Ivanova E, et al. MiRNA -146a-A Key Player in Immunity and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(16): 12767. DOI: [10.3390/ijms241612767](#)

22. Zhang H, Shang H, Wang Z, Li K. Associations of miRNA-146a and miRNA-223 with Rheumatoid Arthritis and Their Predictive Values. *Int J Gen Med.* 2023; 16: 3211-3218. DOI: [10.2147/IJGM.S416317](#)

23. Lobera ES, Varela MA, Jimenez RL, Moreno RB. miRNA as biomarker in lung cancer. *Mol Biol Rep.* 2023; 50(11): 9521-9527. DOI: [10.1007/s11033-023-08695-9](#)

24. Sharma AR, Sharma G, Bhattacharya M, Lee SS, Chakraborty C. Circulating miRNA in Atherosclerosis: A Clinical Biomarker and Early Diagnostic Tool. *Curr Mol Med.* 2022; 22(3): 250-262. DOI: [10.2174/1566524021666210315124438](#)

25. Mori MA, Ludwig RG, Garcia-Martin R, Brandão BB, Kahn CR. Extracellular miRNAs: From Biomarkers to Mediators of Physiology and Disease. *Cell Metab.* 2019; 30(4): 656-673. DOI: [10.1016/j.cmet.2019.07.011](#)

26. Tofigh R, Safaralizadeh R, Hosseinpourfeizi M, Hemmat N, Baradaran B. miRNA-21, an Important Regulator of Autoimmune Diseases. *Curr Mol Med.* 2024. DOI: [10.2174/0115665240290075240514164601](#)

27. Huang Y, Yang YB, Zhang XH, Yu XL, Wang ZB, Cheng XC. MicroRNA-21 gene and cancer. *Med Oncol.* 2013; 30(1): 376. DOI: [10.1007/s12032-012-0376-8](#)

28. Ali SA, Abdulrahman ZFA, Faraidun HN. Circulatory miRNA-155, miRNA-21 target PTEN expression and activity as a factor in breast cancer development. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2020; 66(7): 44-50.

29. Mirzaei R, Karampoor S, Korotkova NL. The emerging role of miRNA-122 in infectious diseases: Mechanisms and potential biomarkers. *Pathol Res Pract.* 2023; 249: 154725. DOI: [10.1016/j.prp.2023.154725](#)

30. Panigrahi M, Thibault PA, Wilson JA. MicroRNA 122 Affects both the Initiation and the Maintenance of Hepatitis C Virus Infections. *J Virol.* 2022; 96(4): e0190321. DOI: [10.1128/JVI.01903-21](#)

Revista Cadena de Cerebros (e-ISSN: 2448-8178)

- e080109 -

Volumen 8, Número 1, 2024.

31. Brillante S, Volpe M, Indrieri A. Advances in MicroRNA Therapeutics: From Preclinical to Clinical Studies. Hum Gene Ther. 2024; 35(17-18): 628-648. DOI: [10.1089/hum.2024.113](https://doi.org/10.1089/hum.2024.113)
32. Sharma Y, Saini AK, Kashyap S, Chandan G, Kaur N, Gupta VK, et al. Host miRNA and immune cell interactions: relevance in nano-therapeutics for human health. Immunol Res. 2022; 70(1): 1-18. DOI: [10.1007/s12026-021-09247-8](https://doi.org/10.1007/s12026-021-09247-8)

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declararon que no tienen conflictos de intereses.

FINANCIAMIENTO

Los autores declararon que no existieron fuentes de financiamiento provenientes de personas físicas o morales para la planeación, desarrollo, redacción y/o publicación del presente trabajo.

PRESENTACIONES PREVIAS

Ninguna.