

# SEBBM DIVULGACIÓN

## LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO

### MicroRNAs: pequeños reguladores con un gran impacto en nuestro sistema inmune

DOI: [http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv\\_RPC.2019.10.1](http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2019.10.1)

Alicia González Martín

Departamento de Bioquímica, Universidad Autónoma de Madrid, Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols



#### Biografía

La Dra. Alicia González Martín se licenció en Bioquímica y se doctoró en Biología Molecular por la Universidad Autónoma de Madrid. Su tesis fue realizada en el Centro Nacional de Biotecnología y su etapa postdoctoral en The Scripps Research Institute, La Jolla, California (Estados Unidos). Sus estudios seminales han establecido a los microRNAs como reguladores críticos de la tolerancia inmunológica de linfocitos B y de la autoinmunidad. Además, su laboratorio desarrolla nuevas estrategias innovadoras de ingeniería del genoma con fines terapéuticos. La Dra. Alicia González Martín ha publicado su trabajo en las mejores revistas de inmunología, ha sido invitada internacionalmente a impartir seminarios en prestigiosas instituciones y es actual premio L'Oréal-UNESCO For Women in Science. Actualmente, trabaja como investigadora principal en la Universidad Autónoma de Madrid (Dpto. De Bioquímica) e Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols.

#### HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion\\_29](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29)

#### Resumen

**Los microRNAs (miRNAs) son pequeños ARNs que regulan la expresión de sus genes diana a través de la disminución de expresión de las proteínas codificadas por dichos genes, mediante represión de la traducción y/o degradación de su ARNm. Los miRNAs juegan un papel fundamental en virtualmente todos los procesos celulares incluyendo desarrollo, función y supervivencia. Estudios recientes han establecido a los miRNAs como reguladores críticos de la tolerancia inmunológica y de la autoinmunidad. Estos hallazgos han desvelado a los miRNAs como potenciales nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de múltiples enfermedades en el futuro.**

#### Summary

**MicroRNAs (miRNAs) are small RNAs that regulate the expression of their target genes through decreased expression of the proteins encoded by these genes, by repression of translation and / or degradation of their mRNA. The miRNAs play a fundamental role in virtually all cellular processes including development, function and survival. Recent studies have established miRNAs as critical regulators of immunological tolerance and autoimmunity. These findings have revealed miRNAs as potential new therapeutic targets for the treatment of multiple diseases in the future.**

El dogma central de la biología molecular establece que los genes contenidos en el ácido desoxirribonucleico (ADN) de una célula se copian primero a ARN en el núcleo en el proceso conocido como transcripción y estas copias de ARN pasan del núcleo al citoplasma donde se traducen a proteínas en el proceso de traducción. Durante mucho tiempo se enseñaba en las escuelas que tan solo una pequeña parte del ADN que contienen las células codifica información útil que da lugar a proteínas, refiriéndose al resto del ADN (más del 95% del material genético total de la célula) como ADN sin función o "ADN basura". Sin embargo, en 1993, se identificó en el organismo modelo *Caenorhabditis Elegans* un ARN al que se denominó lin-4, que no codifica proteínas pero que es capaz de regular la expresión del gen LIN-14 a nivel post-transcripcional. Lin-4 fue el primer microRNA (miRNA) descubierto, un tipo de ARN que no codifica proteínas pero que tiene función reguladora de la expresión génica. Este hallazgo pasó bastante desapercibido durante los años venideros hasta que en el 2000 se produjo un nuevo punto de inflexión en el campo marcado por múltiples esfuerzos de la comunidad científica por identificar nuevos miRNAs en diferentes organismos y tipos celulares. Actualmente, se han identificado aproximadamente 2500 microRNAs humanos y 1900 microRNAs de ratón y estas moléculas se han implicado en la regulación de virtualmente todos los procesos de una gran variedad de tipos celulares incluyendo desarrollo, proliferación, función, supervivencia y muerte (1).

Los microRNAs se definen como pequeños ARNs de aproximadamente 22

nucleótidos de longitud que regulan la expresión de genes codificantes de proteínas diana (*targets*) mediante unión complementaria imperfecta a su ARN mensajero (ARNm), lo que produce una disminución de la expresión de dichos genes diana a través de la represión de la traducción y/o degradación del ARNm (2). Los miRNAs se transcriben a partir de ADN como pri-miRNAs que son procesados por Droscha a pre-miRNAs. Los pre-miRNAs se exportan del núcleo al citoplasma donde sufren procesamiento adicional por Dicer para dar lugar al microRNA maduro que, unido al complejo RISC (*RNA-Induced Silencing Complex*), ejerce su función reguladora en la célula. Los miRNAs se encuentran altamente conservados entre especies, lo que sugiere una importante función biológica.

Una cuestión fundamental es cómo los microRNAs regulan el sistema inmune y, en particular, los mecanismos de tolerancia inmunológica que son esenciales para su correcto funcionamiento. A pesar de reconocer y atacar una amplia variedad de organismos patógenos y tumores incipientes, el sistema inmune generalmente no ataca nuestros propios tejidos. Esta especificidad altamente regulada se alcanza a través de múltiples mecanismos de tolerancia inmunológica que operan en distintos tipos de células inmunes incluyendo linfocitos T y linfocitos B (3). Cuando los mecanismos de tolerancia inmunológica no funcionan correctamente, esto puede llevar al desarrollo de enfermedades autoinmunes como el lupus, la artritis reumatoide, la diabetes de tipo 1 o la esclerosis múltiple. Como su nombre indica, estas enfermedades se caracterizan por el

ataque a tejidos propios por el sistema inmune (4). Los primeros estudios implicando a los miRNAs en autoinmunidad se centraron en la importante función reguladora de dichas moléculas en linfocitos T. Más recientemente, estudios de nuestro laboratorio han mostrado que estas pequeñas moléculas también actúan como reguladoras críticas de la tolerancia inmunológica de linfocitos B. Uno de nuestros estudios identificó el primer miRNA, miR-148a, que regula la tolerancia de células B. En condiciones normales, las células B autorreactivas inmaduras son eliminadas durante su desarrollo en la médula ósea por el proceso de selección clonal para evitar su salida a la periferia donde podrían atacar tejidos propios. Nuestro trabajo mostró que niveles elevados de miR-148a reprimen la expresión de varios genes diana (*targets*) lo que impide que la célula autorreactiva inmadura sea eliminada. Además, incrementar la expresión en linfocitos de miR-148a en un modelo de ratón de lupus, resultó en una aparición más temprana y en una progresión acelerada de la enfermedad (5). Es interesante destacar que los niveles de expresión de este miR-148a se encuentran aumentados con frecuencia en los linfocitos que circulan en la sangre de pacientes de lupus. Además, en distintos modelos murinos de lupus se observó que los niveles de expresión de este miRNA están aumentados en linfocitos antes del desarrollo de la enfermedad lo que sugiere un papel causal de niveles aumentados de miR-148a en la patología. Este y otros estudios han establecido a los microRNAs como reguladores críticos de la tolerancia

inmunológica y de la autoinmunidad.

Los miRNAs regulan finamente la expresión de una red de genes diana, pero no los silencia completamente. Esta propiedad convierte a los miRNAs en dianas prometedoras para modular la regulación del sistema inmune en pacientes sin inhibirlo completamente, lo cual dejaría al paciente vulnerable ante infecciones. Múltiples empresas biotecnológicas y laboratorios de investigación básica están trabajando actualmente en desarrollar terapias basadas en miRNAs para tratar enfermedades humanas. El que unas moléculas antaño consideradas "ADN basura" supongan ahora potenciales tratamientos innovadores contra importantes enfermedades ejemplifica la importancia de la investigación básica para el avance científico, médico y de nuestra sociedad. Todavía quedan muchos misterios por desvelar referente a estas pequeñas moléculas de ARN no codificante incluyendo las funciones de multitud de miRNAs en diferentes tipos celulares del sistema inmune, y las redes completas de genes diana a través de los cuales ejercen sus funciones reguladoras. A medida que demos respuesta a estas cuestiones avanzaremos en nuestro conocimiento integrado de la tolerancia inmunológica y esto podría permitir, en el futuro, el desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades humanas.

**Referencias**

1. <https://en.wikipedia.org/wiki/MicroRNA>
2. <http://www.exiqon.com/what-are-microRNAs>
3. [https://es.wikipedia.org/wiki/Tolerancia\\_inmunitaria](https://es.wikipedia.org/wiki/Tolerancia_inmunitaria)
4. <https://medlineplus.gov/spanish/autoimmunediseases.html>
5. [https://genotopia.com/genetica\\_medica\\_news/linfocitos-microarn-tolerancia/](https://genotopia.com/genetica_medica_news/linfocitos-microarn-tolerancia/)

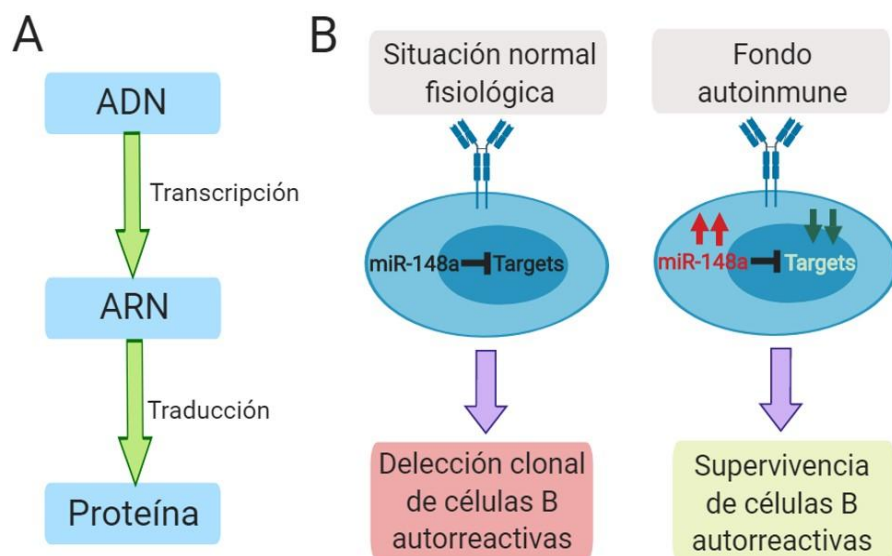


Figura. (A) Dogma central de la biología molecular. (B) Efecto de los niveles de expresión de miR-148a en la selección clonal de células B inmaduras autorreactivas. Figura realizada con el software Biorender (<https://biorender.com/>).