



MICRORNA-21 Y CÁNCER COLORRECTAL.

MICRORNA-21 AND COLORECTAL CANCER.

Menéndez Sánchez P*, Pedro Villarejo Campos P*, Padilla Valverde D*, Menéndez Rubio JM**,
Rodríguez Montes JA***

*Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo. Hospital General de Ciudad Real. España.

**Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo "A". Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

***Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. España

PALABRAS CLAVE

MicroRNA, cáncer colorrectal, microRNA-21.

KEY WORDS

MicroRNA, colorectal cancer, microRNA-21.

Correspondencia:

Pablo Menéndez Sánchez
C/ Julio Palacios 29, Esc. B. 7ºB
28029. Madrid
pablomensen@hotmail.com
pablo.menendez.sanchez@gmail.com

RESUMEN

Introducción. Los microRNAs son estructuras moleculares con actividad post-transcripcional que están implicados en la regulación de la expresión genética. Diversos estudios ponen de manifiesto la participación de los microRNAs con distintas funciones fisiológicas, así como con el proceso de la oncogénesis. La expresión de los microRNAs puede verse alterada en las neoplasias por su interacción bien con los genes supresores de tumores, bien con los oncogenes.

Discusión. Llevamos a cabo una revisión de la literatura sobre el microRNA-21, poniendo de manifiesto la evidencia existente entre el microRNA-21 y la enfermedad neoplásica, de forma especial con el cáncer colorrectal.

Conclusiones. El estado actual de los microRNAs hace necesario continuar con la investigación existente entre la etiopatogenia de las neoplasias y los microRNAs. El conocimiento de la verdadera implicación de los microRNAs en la fisiopatología de la enfermedad neoplásica, permitirá ampliar las supuestas aplicaciones clínicas del miR-21 no sólo a la determinación del pronóstico del cáncer colorrectal, sino también desde el punto de vista diagnóstico al poder diferenciar las lesiones de la mucosa colónica.

ABSTRACT

Introduction. MicroRNAs are molecular structures with post-transcriptional activity, involved in the gene expression regulation. Several studies have demonstrated the involvement of microRNAs in different physiological functions, as well as in the oncogenesis process. The expression of microRNAs may be altered in the tumors by either interaction with tumor suppressor genes or oncogenes.

Discussion. A review of the medical literature on microRNA-21 has been conducted, showing the evidence between microRNA-21 and neoplastic disease, specially with colorectal cancer.

Conclusion. The current status of microRNAs makes necessary to continue the investigation of the pathogenesis of cancer and microRNAs. The knowledge of the involvement of microRNAs in the pathophysiology of neoplastic disease, will allow to extend the supposed clinical applications of miR-21 not only to the determination of the prognosis of colorectal cancer, but also for the differential diagnosis of processes of colonic mucosae.

INTRODUCCIÓN

En el año 1993 se describió por primera vez la existencia de un gen denominado *lin-4* que codificaba un pequeño RNA con complementariedad hacia el gen *lin-14*, conllevando una disminución de la expresión de la proteína LIN-14.¹ Otros grupos demostraron la existencia de varios RNAs de pequeño tamaño, tanto en invertebrados como animales vertebrados. Lagos et al. obtuvieron catorce miRNAs en la *Drosophila melanogaster* y diecinueve miRNAs en humanos. Determinaron que las vías de regulación de la expresión genética de estos RNAs con acti-

vidad postranscripcional se diferenciaban en: **1)** pequeños RNAs de interferencia (siRNAs) como mediadores en la degradación secuencia-específica del mRNA; y **2)** pequeños RNAs temporales (stRNAs) que regulan la sincronización del desarrollo mediante la supresión secuencia-específica de la traducción del mRNA. A pesar de una biogénesis compartida, los siRNA se diferencian de los miRNA -como subclase de stRNA- por varios motivos: **1)** los miRNA mantienen su secuencia a lo largo de la evolución de las especies; **2)** los siRNA proceden del mismo *loci* que sus dianas; **3)** miRNA y siRNA difieren en cuanto a las dianas moleculares con las que interactúan.²

La primera referencia que mostró la relación entre las neoplasias y los microRNAs fue el estudio de Calin et al, donde se evidenció la relación que existía entre la leucemia linfática crónica y los microRNAs miR-15 y miR-16.^{3,4}

En el año 2003, Michael et al. llevaron a cabo el primer estudio que relacionaba los cambios en la expresión de los microRNAs en el adenocarcinoma de colon, intentando determinar así la implicación que tienen en la carcinogénesis.⁵

CRITERIOS DE BÚSQUEDA

La revisión bibliográfica sobre el microRNA-21 (miR-21) se realizó en PubMed, iniciándose la búsqueda mediante el término Mesh "MIRN21 microRNA, human [Substance Name]". Con posterioridad se amplió la terminología para poder introducir las distintas variaciones semánticas que son aceptadas por la Literatura Médica "MicroRNA-21 OR miRNA-21 OR miR-21 OR MicroRNA21 OR miRNA21 OR miR21", sin ningún tipo de limitación en la búsqueda, comprobándose que todas las referencias obtenidas en la primera búsqueda estaban contempladas en los resultados posteriores. La búsqueda reportó un total de 297 artículos de los cuales se seleccionaron 17 publicaciones por aportar la información relevante para el desarrollo de los siguientes apartados acerca del miR-21: Estructura molecular. Implicaciones fisiológicas y patológicas. Dianas moleculares. Neoplasias relacionadas con el miR-21. Cáncer colorrectal y miR-21. Estudios conjuntos del miR-21 y otros microRNAs.

ESTRUCTURA MOLECULAR DEL miR-21

El miR-21 es un microRNA codificado por el gen MIRN21, que se encuentra sobreexpresado en multitud de muestras tumorales en las que se ha investigado. En el *Homo sapiens*, el gen MIRN21 se localiza en el cromosoma 17 (17q23.1), locus donde mediante la acción del enzima Pol II (RNA polimerasa II) se sintetizará el miR-21 primario o pri-miR-21. A partir del pri-miR-21 y por la actuación de los enzimas RNAasa III, Drosha y DGCR8 surge un precursor del miR-21 de setenta y dos nucleótidos conocido como pre-miR-21, que es transportado desde el núcleo celular hasta el citoplasma por acción del enzima Transportina5.

A niveles citoplasmáticos, el pre-miR-21 bajo la acción del enzima Dicer dará finalmente origen al miR-21 maduro, constituido por la forma dominante del miR-21 y por la forma secundaria del miR-21, ambas de veintidós nucleótidos de longitud; en la actualidad se piensa que sólo persistirá –exclusivamente– la forma dominante.

Con posterioridad, el miR-21 se combinará con un complejo RISC (*RNA induced silencing complex*) para ser conducido hasta sus dianas moleculares, a cuyos niveles desplegará una complementariedad bien total o bien parcial, expresada respectivamente por unas actividades inhibitoras o potenciadoras (Figura 1).^{6,7}

IMPLICACIONES FISIOLÓGICAS Y PATOLÓGICAS DEL miR-21

Como reguladores de la expresión genética, los microRNA están involucrados en diversos procesos fisiológicos; supuestas alteraciones en sus patrones de expresión presupondría su implicación en la patogenia de diversas enfermedades. El miR-

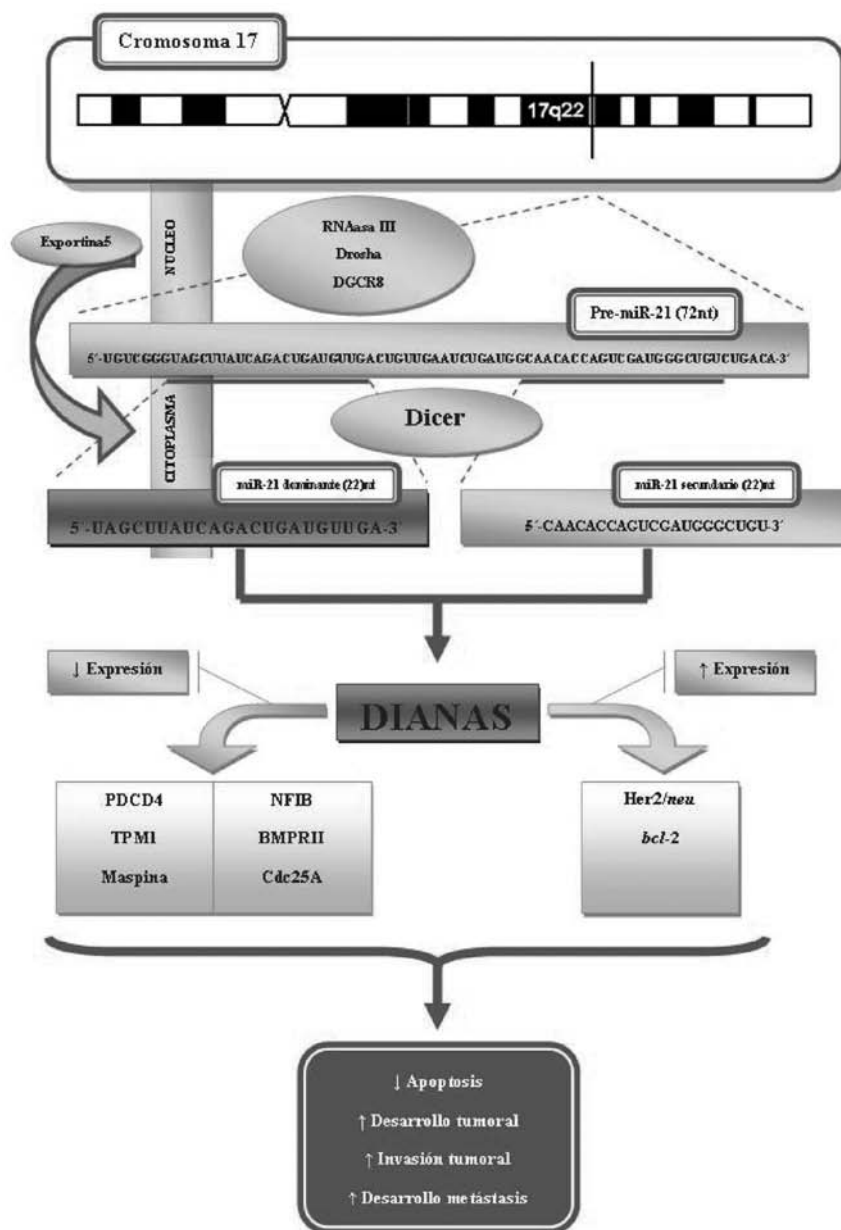


Figura 1.- Proceso de síntesis del miR-21 desde su origen en el cromosoma 17 hasta la formación del miR-21 dominante, y las consecuencias biológicas secundarias a dicha interacción.

21 puede ejercer un papel fundamental en: Aumento de su expresión en la hipertrofia cardiaca;⁸ hallarse involucrados en las fases tempranas del infarto agudo de miocardio;⁹ la enfermedad vascular y en la re-estenosis postangioplastias;^{10,11} desempeñar un papel protector en la nefropatía diabética;¹² participar en la fisiopatología de la psoriasis.¹³

NEOPLASIAS RELACIONADAS CON EL miR-21

Diferentes estudios basados en la expresión del miR-21 han puesto de manifiesto un aumento de su actividad en líneas celulares y en tejidos tumorales: Cáncer de cabeza y cuello; glioblastoma; carcinoma papilar de tiroides; carcinoma escamoso de lengua; cáncer de esófago; cáncer de estómago; cáncer de colon; carcinoma hepatocelular; colangiocarcinoma; cáncer de páncreas; cáncer de pulmón; cáncer de próstata; leiomioma uterino; cáncer cervical; carcinoma de ovario; cáncer de mama; leucemia linfática crónica; linfoma de células B. No obstante, ninguno de estos estudios demuestra la forma en la que el miR-21 juega un papel determinante en la carcinogénesis.^{6,14}

DIANAS MOLECULARES DEL miR-21

El SPRY2 fue una de las primeras dianas que se describieron, al descubrirse la acción inhibitoria que sobre la misma ejercía el miR-21. El SPRY2 actúa inhibiendo la migración celular, de ahí que su inhibición favorezca la diseminación de las células tumorales en las enfermedades neoplásicas.⁸ El PTEN implicado en los procesos de proliferación celular, fue otra de las dianas del miR-21 que se obtuvieron en las fases más tempranas del estudio. El miR-21 provoca una disminución de la expresión del PTEN tanto de forma directa como de modo indirecto, a través de la inhibición del SPRY2, favoreciendo la proliferación celular y la progresión de la enfermedad a distancia, respectivamente.¹⁵

Posteriormente, Asangani et al. y Zhu et al. describirían el mecanismo de acción merced al cual, el miR-21 disminuía la actividad postranscripcional del gen supresor de tumores PDCD4 (*ProgrammeD Cell Death 4*), lo que implicaba peores pronósticos en el cáncer colorrectal y en el cáncer de pulmón. En condiciones normales, el PDCD4 presenta una función acrecentada en la apoptosis, inhibiendo la transformación neoplásica, la invasión, la progresión y las metástasis tumorales.^{16,17} En su estudio realizado sobre muestras tumorales de cáncer colorrectal, hallaron niveles aumentados de miR-21 en el tejido tumoral con respecto al tejido libre de enfermedad ($p=0,0001$), así como una relación inversamente proporcional entre la presencia de PDCD4 y de miR-21 ($p=0,01$). Demostrando que el miR-21 regula negativamente los niveles postranscripcionales de PDCD4, lo que favorece un aumento de la invasión celular. Con intencionalidad terapéutica añadieron a diferentes líneas celulares de cáncer colorrectal anti-miR-21, obteniendo la confirmación *in vivo* de una disminución de la invasión tumoral y de las metástasis a distancia.¹⁶

A medida que se iba conociendo la marcada implicación del miR-21 en la carcinogénesis de la neoplasia colónica, diferentes grupos intentarían dilucidar el mecanismo de acción del miR-21. Como resultado de esta línea de investigación, se halló que el miR-21 actúa inhibiendo el gen supresor de tumores denominado Tropomiosina 1 (TPM1). La demostración fehaciente de la interacción entre el miR-21 y el TPM1 es que la expresión de la proteína codificada por este gen está aumentada en tumores tratados con anti-miR-21. A nivel de la región 3'-UTR del mRNA, resultante de la traducción del gen TPM1, existe una zona de unión complementaria al miR-21. El hecho

de identificar a la Tropomiosina1 (TPM1) como una diana del miR-21, proporcionaría una posible explicación de por qué la supresión del miR-21 puede inhibir el crecimiento tumoral.¹⁸

En esta misma línea, se demostraría la expresión aberrante del miR-21 en otras tumoraciones, tales como el carcinoma de mama. Se constató cómo el miR-21 podía estar también relacionado con el proto-oncogen *bcl-2*. Puesto que las líneas celulares tumorales tratadas con anti-miR-21 se objetivaba una inhibición del crecimiento tumoral y un incremento de la apoptosis.¹⁹

Según se iban conociendo las diferentes dianas para la actuación del miR-21, se comenzó a pensar que los efectos biológicos de este oncomiR bien podrían ser el resultado global de la inactivación de múltiples genes supresores de tumores, tales como el PDCD4 y el TPM1. Así se agregaría al listado de dianas la maspina, molécula con actividad supresora tumoral y cuya expresión se encuentra sustancialmente disminuida en las neoplasias mamarias y prostáticas. Evidenciando asimismo que para su completa supresión era necesaria la participación de miR-21, lo que implicaba una disminución de la apoptosis.¹⁷

Persistiendo en la búsqueda de las dianas del miR-21, en un estudio de Gabriely et al. consiguieron la identificación, en tumores cerebrales de tipo glioma, de nuevas moléculas sobre las que actuaba el miR-21. En su investigación, la acción del miR-21 se ejercía a través de una disminución de la expresión de RECK y TIMP3, inhibidores de las metaloproteinasas del estroma (MMPs), que supondría una activación de las MMPs estromales. A consecuencia de la disminución de RECK se produciría un aumento de la proliferación, una disminución de la apoptosis, un aumento de la migración celular y de la invasión. Asimismo supusieron la posible implicación de otras dianas del miR-21, tales como STAT3 y APAF (factor activador de la proteasa apoptoica), ya que encontraron una disminución de la expresión de STAT3 y en el APAF una zona de unión con el miR-21, así como disregulación o inhibición.²⁰

Fujita et al. analizaron bioquímicamente la estructura genética del miR-21, estableciendo no sólo un sitio de inicio de transcripción sino también una nueva diana del miR-21: El mRNA del factor nuclear I-B (NFIB), perteneciente a una familia de genes supresores de la transcripción de varios promotores. En su estudio demostraron que, en presencia del miR-21 existe una disminución de la expresión de NFIB por una inhibición de su traducción, lo que implica un aumento de la migración celular.²¹

Otros muchos estudios han ido demostrando paulatinamente la existencia de nuevas dianas del miR-21, como el BMPRII involucrado en el cáncer de próstata de forma inversamente proporcional a la presencia del miR-21. El BMPRII es requerido para iniciar la vía de la señalización intracelular, la proliferación, la diferenciación y la muerte celulares. La pérdida de su expresión inducida por el miR-21 se relaciona con la progresión del cáncer prostático.²² En paralelismo investigador con el cáncer de mama y el proto-oncogen *bcl-2*, Huang et al. estudiaron las posibles relaciones de esta neoplasia con el homólogo *HER2/neu*. Los resultados pusieron de manifiesto que se establecía una correlación entre el miR-21 y *HER2/neu* cuando existía un aumento de la actividad del *HER2/neu*. Incremento circunstancial que promovería la invasión celular y, además, favorecería la aparición de metástasis por la coexistencia del miR-21, del *HER2/neu* y de la inhibición de PDCD4.²³

También han sido objeto de estudio las posibles relaciones entre el miR-21 y el gen p53. Este gen supresor de tumores

“responde” ante situaciones de DNA dañado, de estímulos mitogénicos inapropiados y de estrés celular, por lo que sería de crucial importancia en la protección celular frente a la inestabilidad genómica y a la activación aberrante de oncogenes. En un estudio sobre líneas celulares procedentes de cánceres de mama se demostró una expresión aumentada del miR-21, que inducía una inactividad funcional del p53 por inhibir la expresión de los genes que el mismo regula.²⁴ En un estudio sobre glioblastomas se evidenció que, el miR-21 disminuía la expresión de ciertos componentes del TGFβ dependientes del p53. El TGFβ inhibe el crecimiento celular a través de un incremento en la apoptosis, por lo que la inhibición de estos mediadores haría que disminuyera la actividad de la muerte celular programada que regula el p53.²⁵

El afán de encontrar nuevas implicaciones del miR-21, tanto en procesos fisiológicos como patológicos, hace que cada vez surjan más dianas moleculares del miR-21. Por esta razón resulta imprescindible la existencia de un registro de los microRNAs, tal y como se recoge en www.microrna.org,²⁶ donde se puede constatar la multitud de dianas moleculares del miR-21 (*number of targets: 5.203*). En esta revisión bibliográfica se han considerado, principalmente, las dianas moleculares relacionadas con el proceso neoplásico. Confirmadas en general por varios autores, que están descritas en la Literatura Médica y que se encuentran referenciadas en la base de datos PubMed (Tabla I). La aparición indiscriminada de interacciones mediadas por el miR-21 hará necesario la confirmación de estos datos mediante los estudios prospectivos adecuados.

MICRORNA-21 Y CÁNCER COLORRECTAL

Si bien ya en el año 2003 Michael et al. relacionarían la expresión de los microRNAs con el cáncer colorrectal,⁵ consideramos que la primera referencia científica que interrelacionaría el miR-21 con el cáncer colorrectal será la publicación de Volinia et al. (2006). Este autor expone un estudio de 228 microRNAs en 540 muestras procedentes de seis tipos distintos de tumores sólidos (colon, mama, pulmón, páncreas, próstata y estómago). En dicho estudio, el miR-21 estaba significativamente sobreexpresado en la totalidad de las muestras tumorales, lo que demostraría que el miR-21 se encuentra ampliamente involucrado en la patogénesis de los tumores sólidos.²⁷

En un grupo de 29 pacientes diagnosticados de cáncer de colon, Slaby et al. pusieron de manifiesto correlaciones estadísticamente significativas entre el aumento de expresión del miR-21 con el estadio tumoral de la neoplasia ($p=0,032$), con la afectación ganglionar ($p=0,025$) y con el desarrollo de metástasis a distancia ($p=0,009$). Asimismo, tras el contraste entre las muestras neoplásicas y muestras tomadas de tejidos normales circundantes, encontraron un aumento de actividad del miR-21 ($p=0,0001$) en las preparaciones tumorales con respecto a las preparaciones de las mucosas sanas adyacentes. Por el contrario, no encontraron ningún tipo de relación entre los valores séricos del miRNA y el antígeno carcinoembrionario (CEA). Lo que demostraría el papel tan importante que desarrolla el miR-21 en los procesos invasivo y de diseminación en el carcinoma colorrectal.²⁸

Tabla I

AUTORES QUE HAN DESCRITO LAS DIANAS MOLECULARES DEL miR-21, INDICANDO LA VARIACIÓN DE EXPRESIÓN DE LAS MISMAS (↑aumentada o ↓disminuida) ASÍ COMO LA CONSECUENCIA BIOLÓGICA TRAS LA INTERACCIÓN

AUTOR (REF.)	DIANA MOLECULAR	EXPRESIÓN	CONSECUENCIA
Sayed D (8)	SPRY2	↓	↑ Diseminación celular
Edwin F (15)	PTEN	↓	↑ Proliferación celular
Asangani IA (16)	PDCD4	↓	↓ Apoptosis, ↑ invasión tumoral, ↑ invasión y metástasis
Zhu S (18)	TPM1	↓	↑ Proliferación celular
Si ML (19)	bcl-2	↑	↓ Apoptosis
Zhu S (17)	Maspina	↓	↓ Apoptosis
Gabriely G (20)	RECK/TIMP3	↓	↑ Proliferación celular, ↓ apoptosis, ↑ migración celular, ↑ invasión celular
Gabriely G (20)	STAT3/APAF1	?	?
Fujita S (21)	NFIB	↓	↑ Migración celular
Qin W (22)	BMPRII	↓	↑ Progresión tumoral
Huang TH (23)	HER2/neu	↑	↑ Invasión y metástasis
Frankel LB (24)	p53	↓	↓ Apoptosis
Wang P (30)	Cdc25A	↓	Alteración del ciclo celular

SPRY2, sprouty homolog 2; PTEN, phosphatase and tensin homolog; PDCD4, programmed cell death 4; TPM1, tropomyosin 1 (alpha); bcl-2, B-cell CLL/lymphoma 2; TIMP3, TIMP metalloproteinase inhibitor 3; STAT3, signal transducer and activator of transcription 3; APAF1, apoptotic peptidase activating factor 1; NFIB, nuclear factor IIB; BMPRII, bone morphogenetic protein receptor, type II; Cdc25A, cell division cycle 25 homolog A.

Los estudios recientes sobre el miR-21 y el cáncer colorrectal van confirmando las dianas del miR-21, además de incrementar la evidencia de la interrelación existente entre el miR-21 y el desarrollo de la enfermedad neoplásica colorrectal. Una aportación importante a los conocimientos previos es el estudio Yamamachi et al., donde se pone de manifiesto que el incremento de la expresión del miR-21 está presente en los distintos estadios del desarrollo tumoral, desde su inicio en las lesiones preneoplásicas (adenoma) hasta la fase tumoral *per se*. En el estudio se analizaron comparativamente muestras procedentes de 39 pacientes intervenidos quirúrgicamente de adenocarcinoma colorrectal y de 34 pacientes a los que se realizó exéresis endoscópica de lesiones colorrectales. Mientras que en las lesiones no tumorales no se encontró elevación del miR-21, en tejidos preneoplásicos y neoplásicos se evidenció una mayor expresión del miR-21 respecto a la mucosa normal, en rango creciente en función del estadio de la lesión. Además de encontrar elevaciones del miR-21 en las células neoplásicas, también hallaron un incremento de miR-21 en los fibroblastos del estroma adyacente al tumor que no se detectaba en fibroblastos alejados del tumor, lo que podría indicar que estas células peritumorales inducen la expresión del miR-21 debido a factores secretados por la tumoración. Se confirmaría también la relación inversamente proporcional que existe entre el miR-21 y el PDCD4.²⁷

Schetter et al no sólo pondrían de manifiesto la relación entre el miR-21 y el cáncer colorrectal, sino que también mostrarían las relaciones entre el miR-21, el proceso inflamatorio y el cáncer colorrectal comparados con mucosa colónica normal. En un primer trabajo analizaron las muestras procedentes de dos centros diferentes, una de 84 pacientes y otra de 113 casos, ambas con diagnósticos de neoplasia colorrectal. De los resultados obtenidos concluyeron que: En los pacientes con enfermedad en estadio II-III, la expresión del miR-21 supone unos pronósticos peores en las tasas de supervivencia. Independientemente del estadio tumoral, el incremento del miR-21 implica además una respuesta pobre al tratamiento quimioterápico adyuvante. De donde se deduciría que el miR-21 bien pudiera ser un marcador pronóstico en el cáncer colorrectal, tanto por su relación con la supervivencia como por la predicción de la respuesta al tratamiento.³⁰ También establecerían que en el cáncer de colon existe un aumento de la expresión de los genes involucrados en la inflamación, que constituirían un factor pronóstico independiente de la mortalidad inherente a la enfermedad. Definiendo, por lo tanto, una puntuación de riesgo inflamatorio (IRS, *Inflammatory risk score*) que únicamente se relacionaba con la mortalidad en los estadios II de la enfermedad. Basándose en los resultados referentes a la expresión de los genes que participan en la inflamación, encontraron la existencia de una relación entre el miR-21 y la expresión de las interleuquinas IL-6 e IL-12a ($p < 0,05$). Como conclusiones a este último estudio, establecieron que: Para pacientes con enfermedad en estadio II, tanto el IRS como el miR-21 podían ser utilizados como marcadores pronósticos independientes. La utilización conjunta de sendos marcadores reportaría unas perspectivas futuras más realistas, ayudando a elegir las posibilidades más idóneas para las terapéuticas disponibles.³⁰

Existen también estudios basados en líneas celulares de tumores colorrectales en los que se han obtenido nuevas dianas del miR-21, con mecanismos mucho más complejos y de conclusiones más pragmáticas. Así, la interacción entre el miR-21 y la isoforma proteica Cdc25A (*cell división cycle*): En tanto

la isoforma Cdc25A activada regularía el paso de G₁ a S (síntesis) y de G₂ a M (mitosis), su inactividad favorecería la reparación del DNA dañado. Lógicamente, el equilibrado dinamismo fisiológico del ciclo celular se vería alterado ante los decrementos de Cdc25A que provocará la sobreexpresión del miR-21. Postulándose que situación semejante favorecería el rápido establecimiento de la fase de control del ciclo celular que sigue al DNA dañado.³²

ESTUDIOS CONJUNTOS DEL miR-21 CON OTROS MICRORNAs EN EL CÁNCER COLORRECTAL

También se ha descrito la coexistencia del miR-21 con otros microRNAs en determinadas enfermedades neoplásicas. En un estudio de Zhang se analizarían las expresiones del miR-21 y del miR-125 en cien muestras quirúrgicas de pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal, comparándolas con sus expresiones a niveles mucosos circundantes normales de las muestras. En tanto que la expresión del miR-21 era 2,3 veces mayor en la zona tumoral respecto al tejido libre de enfermedad ($p=0,025$), la expresión del miR-125 estaba 3,3 veces disminuida en la zona neoplásica respecto a la mucosa normal ($p=0,005$). Al igual que en estudios anteriores, la manifestación del miR-21 estaba relacionada con el estadio TNM de la enfermedad ($p=0,023$). Concluyendo que el miR-21 no sólo estaba relacionado con el desarrollo de la neoplasia colorrectal, sino que también estaba implicado en su progresión.²⁸

En el estudio de Slaby et al. expuesto con anterioridad, en el que demostrarían un aumento de expresión del miR-21 relacionado con el estadio tumoral de la neoplasia, la afectación ganglionar y con el desarrollo de metástasis a distancia, encontrarían un incremento del miR-31 ($p=0,0006$) y disminuciones tanto del miR-143 ($p=0,011$) como del miR-145 ($p=0,003$) en las muestras tumorales con respecto a la mucosa sana adyacente; alcanzándose niveles de significación estadística entre los tumores con un diámetro máximo de 50 mm y la disminución de actividad de los miR-143 ($p=0,006$) / miR-145 ($p=0,003$).²⁷ Resultados que apuntarían a que la disminución en la expresión de estos dos microRNAs favorecería el desarrollo del carcinoma colorrectal en sus fases tempranas.²⁸

Sin embargo existen discrepancias entre los resultados expuestos *ad supra* con los obtenidos en un estudio efectuado por Yantiss et al., enfocado al aumento de la incidencia de cáncer colorrectal en pacientes menores de 40 años. Para lo cual, recabaron dos grupos muestrales constituidos el uno por 24 pacientes menores de 40 años y el otro por 45 pacientes de edad igual o mayor a 45 años. Se incluyeron en el estudio, entre otras variables, las expresiones de los microRNAs siguientes: miR-21, miR-20a, miR-183, miR-192, miR-145, miR-106a, miR-181b y miR-203. Se obtuvieron diferencias con significación estadística ($p < 0,005$) en la sobre-expresión de determinados microRNAs (miR-21, miR-20a, miR-145, miR-181b y miR-203) en muestras procedentes de pacientes del primer grupo. Concluyendo, por lo tanto, que el desarrollo de neoplasias colorrectales en pacientes jóvenes pudiera estar relacionada con los microRNAs; es preciso reseñar que, los pacientes cuyas muestras histológicas mostraron un incremento del miR-145 habían recibido previamente un tratamiento neoadyuvante, por lo que existiría la posibilidad de que este aumento del miR-145 fuese el resultado de un efecto terapéutico, más que de una consecuencia de la biología tumoral.^{17,28} Resultados muy parecidos fueron los que obtuvieron Schetter et al. en su primer estudio, donde también se objetivó un aumento en la expresión de miR-21, miR-20a, miR-181b, miR-203 y miR-106a.³⁰

Las supuestas aplicaciones clínicas del miR-21 no sólo estarían orientadas a determinar pronósticos del cáncer colorrectal, sino también a diferenciar las lesiones de la mucosa colónica. Se recurrió al miR-21 y al miR-181b para valorar su potencial diagnóstico en la discriminación entre los pólipos hiperplásicos y los adenomas serrados sésiles sin displasia citológica, comparando los resultados obtenidos con mucosas de colon normal y con muestras de cáncer colorrectal. Los resultados de la expresión del miR-181b fueron diferentes en pólipos hiperplásicos respecto a la mucosa normal, mientras que en los adenomas sésiles serrados se evidenció un aumento de expresión del miR-21 ($p=0,011$) y del miR-181b ($p<0,001$), situación que puede ayudar a la hora de diferenciar los pólipos hiperplásicos de los adenomas serrados sésiles sin displasia citológica.^{14,17,28}

CONCLUSIONES

El estado actual de los microRNAs hace necesario continuar con la investigación existente entre la etiopatogenia de las neoplasias y los microRNAs. El conocimiento de la verdadera implicación de los microRNAs en la fisiopatología de la enfermedad neoplásica, permitirá ampliar las supuestas aplicaciones clínicas del miR-21 no sólo a la determinación del pronóstico del cáncer colorrectal, sino también desde el punto de vista diagnóstico al poder diferenciar las lesiones de la mucosa colónica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993;75(5):843-54.
2. Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science* 2001;294(5543):853-8.
3. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(24):15524-9.
4. Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(9):2999-3004.
5. Michael MZ, O'Connor SM, van Holst Pellekaan NG, Young GP, James RJ. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. *Mol Cancer Res* 2003;1(12):882-91.
6. Selcuklu SD, Donoghue MT, Spillane C. miR-21 as a key regulator of oncogenic processes. *Biochem Soc Trans* 2009;37(4):918-25.
7. Krichevsky AM, Gabrieli G. miR-21: a small multi-faceted RNA. *J Cell Mol Med* 2009;13(1):39-53.
8. Sayed D, Rane S, Lypowy J, He M, Chen IY, Vashistha H, et al. MicroRNA-21 targets Sprouty2 and promotes cellular outgrowths. *Mol Biol Cell* 2008;19(8):3272-82.
9. Dong S, Cheng Y, Yang J, Li J, Liu X, Wang X, et al. MicroRNA expression signature and the role of microRNA-21 in the early phase of acute myocardial infarction. *J Biol Chem* 2009;284(43):29514-25.
10. Silvestri P, Di Russo C, Rigattieri S, Fedele S, Todaro D, Ferraiuolo G, et al. MicroRNAs and ischemic heart disease: towards a better comprehension of pathogenesis, new diagnostic tools and new therapeutic targets. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2009;4(2):109-18.
11. Urbich C, Kuehnbacher A, Dimmeler S. Role of microRNAs in vascular diseases, inflammation, and angiogenesis. *Cardiovasc Res* 2008;79(4):581-8.
12. Saal S, Harvey SJ. MicroRNAs and the kidney: coming of age. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18(4):317-23.
13. Bostjancic E, Glavac D. Importance of microRNAs in skin morphogenesis and diseases. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2008;17(3):95-102.
14. Wang Y, Lee CG. MicroRNA and cancer-focus on apoptosis. *J Cell Mol Med* 2009;13(1):12-23.
15. Edwin F, Singh R, Endersby R, Baker SJ, Patel TB. The tumor suppressor PTEN is necessary for human Sprouty 2-mediated inhibition of cell proliferation. *J Biol Chem* 2006;281(8):4816-22.
16. Asangani IA, Rasheed SA, Nikolova DA, Leupold JH, Colburn NH, Post S, et al. MicroRNA-21 (miR-21) post-transcriptionally downregulates tumor suppressor *Pcd4* and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer. *Oncogene* 2008;27(15):2128-36.
17. Zhu S, Wu H, Wu F, Nie D, Sheng S, Mo YY. MicroRNA-21 targets tumor suppressor genes in invasion and metastasis. *Cell Res* 2008;18(3):350-9.
18. Zhu S, Si ML, Wu H, Mo YY. MicroRNA-21 targets the tumor suppressor gene tropomyosin 1 (*TPM1*). *J Biol Chem* 2007;282(19):14328-36.
19. Si ML, Zhu S, Wu H, Lu Z, Wu F, Mo YY. miR-21-mediated tumor growth. *Oncogene* 2007;26(19):2799-803.
20. Gabrieli G, Wurdinger T, Kesari S, Esau CC, Burchard J, Linsley PS, et al. MicroRNA 21 promotes glioma invasion by targeting matrix metalloproteinase regulators. *Mol Cell Biol* 2008;28(17):5369-80.
21. Fujita S, Ito T, Mizutani T, Minoguchi S, Yamamichi N, Sakurai K, et al. miR-21 Gene expression triggered by AP-1 is sustained through a double-negative feedback mechanism. *J Mol Biol* 2008;378(3):492-504.
22. Qin W, Zhao B, Shi Y, Yao C, Jin L, Jin Y. BMPRII is a direct target of miR-21. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2009;41(7):618-23.
23. Huang TH, Wu F, Loeb GB, Hsu R, Heidersbach A, Brincaat A, et al. Up-regulation of miR-21 by HER2-neu signaling promotes cell invasion. *J Biol Chem* 2009 Jul 3;284(27):18515-24.
24. Frankel LB, Christoffersen NR, Jacobsen A, Lindow M, Krogh A, Lund AH. Programmed Cell Death 4 (*PDCD4*) Is an Important Functional. *J Biol Chem* 2008;283(2):1026-33.
25. Papagiannakopoulos T, Shapiro A, Kosik KS. MicroRNA-21 targets a network of key tumor-suppressive pathways in glioblastoma cells. *Cancer Res* 2008;68(19):8164-72.
26. Predicted microRNA targets & target downregulation scores. Experimentally observed expression patterns. Computational Biology Center, MSKCC, New York City 2010. (Consultado 2010 Oct 1). Disponible en <http://www.microrna.org/microrna/home.do>
27. Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambs S, Cimmino A, Petrocca F, et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(7):2257-61.
28. Slaby O, Svoboda M, Fabian P, Smerdova T, Knoflickova D, Bednarikova M, et al. Altered expression of miR-21, miR-31, miR-143 and miR-145 is related to clinicopathologic features of colorectal cancer. *Oncology* 2007;72(5-6):397-402.
29. Schetter AJ, Leung SY, Sohn JJ, Zanetti KA, Bowman ED, Yanaihara N, et al. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. *JAMA* 2008;299(4):425-36.
30. Wang P, Zou F, Zhang X, Li H, Dulak A, Tomko RJ Jr, et al. microRNA-21 negatively regulates *Cdc25A* and cell cycle progression in colon cancer cells. *Cancer Res* 2009;69(20):8157-65.