



Una nueva perspectiva sobre el papel regulador de los miRNAs. Regulación entre reinos

A new perspective on the regulatory role of miRNAs. Cross-kingdom regulation

José Luis Sánchez-Quesada ^{a,b}

^a *Cardiovascular Biochemistry Group, Institut de Recerca Sant Pau, Barcelona, Spain*

^b *CIBER of Diabetes and Metabolic Diseases (CIBERDEM), Spain*

Desde el descubrimiento en 1993 del primer micro RNA (miRNA) en el gusano *Caenorhabditis elegans*¹, la investigación en estas moléculas reguladoras ha dado un salto cuantitativo y cualitativo espectacular. No es hasta el año 2001 que el término microRNA se introduce claramente en la literatura científica y comienza un interés paulatino en el estudio de estas moléculas². Si en el año 2001 aparecen 5 publicaciones con el término miRNA en PubMed, en 2010 este aparece en 3,999 artículos y en 2020 es el objeto de estudio en 19,803 publicaciones. Un punto de inflexión importante en este campo fue la descripción de que miRNA similares a los encontrados en *C. elegans* están también presentes en mamíferos, incluyendo humanos³. Desde entonces el interés de los investigadores ha aumentado exponencialmente, describiéndose a lo largo de estos años numerosos efectos reguladores sobre la expresión génica en prácticamente todos los procesos fisiológicos y patológicos, lo que ha redefinido numerosos dogmas de los mecanismos de regulación génica.

Los miRNA son pequeñas moléculas de RNA no codificante, generalmente de 22 nt de tamaño, que son producidos por la mayor parte de tejidos, que son secretados a la circulación principalmente en exosomas⁴, aunque también pueden circular unidas a lipoproteínas u otras proteínas plasmáticas⁵. Algunos de estos miRNA son expresados de manera ubicua, mientras que otros son expresados específicamente

por tejidos concretos y/o en momentos específicos del desarrollo⁶. Cada uno de estos miRNA pueden tener solo uno, pocos o muchos tejidos diana. El mecanismo de acción de los miRNA se basa en la unión a la región 3 no traducida (3 UTR) del RNA mensajero, reprimiendo así la expresión génica. Esto hace que el estudio de la regulación génica mediado por los miRNA sea un campo apasionante, aunque sea todavía un puzzle lejos de ser bien comprendido. Otro aspecto relevante en la investigación biomédica es la posibilidad de utilizar su cuantificación plasmática como posible biomarcador de riesgo⁶.

Uno de los procesos patológicos donde los miRNA tienen un papel regulatorio destacado es en diferentes aspectos de la enfermedad cardiovascular⁷. Más específicamente, tiene un papel muy importante en el metabolismo de las lipoproteínas y en la regulación de sus propiedades pro/anti aterogénicas. Sobre este aspecto es el estudio que López de las Hazas y colaboradores presentan en este número de Clínica e Investigación en Arteriosclerosis⁸, concretamente sobre el efecto de determinados miRNA en el eflujo de colesterol mediado por la HDL, uno de los mecanismos más relevantes para que estas lipoproteínas ejerzan su función anti-aterogénica. Pero más allá del efecto de uno varios miRNA concretos sobre determinados procesos fisiológicos, lo realmente relevante de este estudio es que está relacionado con un concepto relativamente reciente, que es la regulación entre reinos mediada por miRNA, de diferentes vías metabólicas. Este es un concepto propuesto por Zhang y colaboradores en 2012⁹.

Correo electrónico: JSanchezQ@santpau.cat



Muchos miRNA están altamente conservados a lo largo de la evolución, correlacionándose su diversidad y número con la complejidad del organismo¹⁰. La presencia de miRNA en vegetales ya fue descrita por los primeros estudios desarrollados durante los años 2000, y se ha podido comprobar una elevada similitud con los miRNA de mamíferos, incluyendo su función biológica¹⁰. Zhang y colaboradores describieron que ciertos miRNA provenientes de vegetales, en este caso el MIR168a presente de manera abundante en la planta del arroz, resiste las duras condiciones del tracto gastrointestinal, y puede alcanzar la circulación plasmática, llegando incluso a órganos distantes como el hígado y regulando los niveles plasmáticos de colesterol. Esto generó la pregunta de si estos miRNAs de plantas pueden tener algún papel regulatorio sobre el organismo que ingiere estas plantas, abriendo un apasionante campo de estudio¹¹⁻¹³.

Desde este primer estudio, se han llevado a cabo numerosas investigaciones, en las que aunque no han faltado resultados contradictorios, en las que se ha descrito un papel de los miRNA vegetales en procesos inflamatorios, metabolismo, cáncer, defensa frente a patógenos e infecciones virales en diferentes modelos de animales de experimentación¹⁴. Para que exista una acción de los miRNA vegetales ingeridos sobre el organismo es imprescindible que estos resistan las difíciles condiciones que se dan en el tracto digestivo. Esto es posible debido a que los miRNA de plantas están metilados en la posición 20-OH de la ribosa situada en el extremo 3', lo que les confiere mayor resistencia a la degradación¹⁵. La segunda condición es que estos miRNA sean captados eficientemente por las células humanas. Y la tercera, que los miRNA de plantas ejerzan una función reguladora sobre vías determinadas metabólicas. El artículo de López de las Hazas y colaboradores, centrado en 4 miRNA del brócoli y su efecto sobre el eflujo de colesterol mediado por la HDL, demuestra que aproximadamente el 1% de los miRNA pueden resistir las duras condiciones presentes en el tracto digestivo, lo que le permitiría alcanzar la circulación plasmática. Asimismo, demuestran que los miRNA son captados eficientemente por líneas de macrófagos humanos que están implicados en el eflujo de colesterol. Finalmente, demuestran que estos miRNA vegetales estimulan el eflujo de colesterol en macrófagos humanos. Además, el análisis predictivo "in silico" apunta a una serie de posibles vías de señalización y dianas terapéuticas de estos miRNA que podrían estar involucradas en el metabolismo del colesterol.

Aunque este es un estudio "in vitro", e indudablemente son necesarios estudios más profundos en modelos animales, lo cierto es que los resultados reportados por López de las Hazas y colaboradores abren la posibilidad de algunos efectos beneficiosos de dietas ricas en determinados vegetales puedan ser atribuibles, al menos en parte a la presencia de determinados miRNA. A partir de aquí, el desarrollo de posibles futuras estrategias terapéuticas basadas en los miRNA de plantas necesitará de estudios mucho más complejos. El conocimiento actual al respecto es limitado, ya que una parte importante de los estudios se han realizado en cultivos de celulares y de tejidos "in vitro", y falta obtener mayores evidencias "in vivo", algo a lo que sin duda se dedicarán en los próximos años los investigadores que trabajan en este apasionante campo de la biología.

Bibliografía

- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V, The *C. elegans* heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with anti-sense complementarity to lin-14. *Cell*. 1993;75:843-54, [http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90529-y](http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674(93)90529-y).
- Lee RC, Ambros V. An extensive class of small RNAs in *Caenorhabditis elegans*. *Science*. 2001;294:862-4, <http://dx.doi.org/10.1126/science.1065329>.
- Pasquinelli AE, Reinhart BJ, Slack F, Martindale MQ, Kuroda MI, Maller B, et al. Conservation of the sequence and temporal expression of let-7 heterochronic regulatory RNA. *Nature*. 2000;408:86-9, <http://dx.doi.org/10.1038/35040556>.
- Valadi H, Ekstrom K, Bossios A, Sjostrand M, Lee JJ, Lotvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol*. 2007;9:654-9, <http://dx.doi.org/10.1038/ncb1596>.
- Vickers KC, Palmisano BT, Shoucri BM, Shamburek RD, Remaley AT. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins. *Nat Cell Biol*. 2011;13:423-33, <http://dx.doi.org/10.1038/ncb2210>.
- Mori MA, Ludwig RG, Garcia-Martin R, Brandao BB, Kahn CR. Extracellular miRNAs: From Biomarkers to Mediators of Physiology and Disease. *Cell Metab*. 2019;30:656-73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2019.07.011>.
- Rotllan N, Price N, Pati P, Goedeke L, Fernandez-Hernando C. microRNAs in lipoprotein metabolism and cardiovascular disorders. *Atherosclerosis*. 2016;246:352-60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.025>.
- Lopez de Las Hazas MDC, Tome-Carneiro J, Balaguer L, de la Pena G, Chapado LA, Alonso-Bernaldez M, et al. Dietary plant microRNAs as potential regulators of cellular cholesterol efflux. *Clin Investig Arterioscler*. 2024, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2024.02.004>.
- Zhang L, Hou D, Chen X, Li D, Zhu L, Zhang Y, et al. Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA. *Cell Res*. 2012;22:107-26, <http://dx.doi.org/10.1038/cr.2011.158>.
- Terver JE, Cormier A, Pinzon N, Taylor RS, Carre W, Strittmatter M, et al. microRNAs and the evolution of complex multicellularity: identification of a large, diverse complement of microRNAs in the brown alga *Ectocarpus*. *Nucleic Acids Res*. 2015;43:6384-98, <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gkv578>.
- Liu YD, Chen HR, Zhang Y, Yan G, Yan HJ, Zhu Q, et al. Progress and challenges of plant-derived nucleic acids as therapeutics in macrophage-mediated RNA therapy. *Front Immunol*. 2023;14:1255668, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1255668>.
- Lopez de Las Hazas MC, Tome-Carneiro J, Del Pozo-Acebo L, Del Saz-Lara A, Chapado LA, Balaguer L, et al. Therapeutic potential of plant-derived extracellular vesicles as nanocarriers for exogenous miRNAs. *Pharmacol Res*. 2023;198:106999, <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106999>.
- Yang L, Feng H. Cross-kingdom regulation by plant-derived miRNAs in mammalian systems. *Animal Model Exp Med*. 2023;6:518-25, <http://dx.doi.org/10.1002/ame2.12358>.
- Xu T, Zhu Y, Lin Z, Lei J, Li L, Zhu W, et al. Evidence of Cross-Kingdom Gene Regulation by Plant MicroRNAs and Possible Reasons for Inconsistencies. *J Agric Food Chem*. 2024;72:4564-73, <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jafc.3c09097>.
- Yu B, Yang Z, Li J, Minakhina S, Yang M, Padgett RW, et al. Methylation as a crucial step in plant microRNA biogenesis. *Science*. 2005;307:932-5, <http://dx.doi.org/10.1126/science.1107130>.