



EDITORIAL / Editorial

miRNA CIRCULANTES COMO BIOMARCADORES ÓSEOS

Susana N. Zeni*

Instituto de Inmunogenética y Metabolismo (INIGEM). Facultad de Farmacia y Bioquímica. Hospital de Clínicas J. de San Martín (UBA/CONICET).

En el control y tratamiento de enfermedades óseas, especialmente en cuanto a la evaluación del riesgo de fractura, de la progresión de la enfermedad o del éxito de un tratamiento específico, se utilizan la densitometría ósea y la determinación bioquímica de marcadores bioquímicos de remodelado óseo, herramientas validadas en la rutina clínica.^{1,2} A pesar de ello, muchos pacientes con bajo riesgo sufren fracturas y, a la inversa, otras veces los resultados no se conciben con lo esperado, por ejemplo densitometría mineral ósea (DMO) aumentada en pacientes con diabetes tipo II que sufren fracturas. De acuerdo con ello se han desarrollado investigaciones para encontrar nuevos marcadores óseos específicos que puedan determinar el riesgo de fracturas, diferencien el remodelado de hueso cortical de trabecular, el inicio de metástasis óseas, entre otros. La introducción de la biología molecular permitió identificar nuevos biomarcadores potenciales, y los pequeños ARN no codificantes o micro-ARN (miRNA) constituyen uno de los candidatos posibles.³

Desde su descubrimiento, los miRNA se convirtieron en uno de los temas más estudiados en el campo de la regulación epigenética celular, lo cual permitió adquirir una mejor y mayor comprensión de los procesos biológicos en los cuales participan. Los miRNA son pequeñas moléculas de ARN no codificante de apenas 20 a 24 nucleótidos que regulan la expresión génica actuando a través de complementariedad de bases con un ARN mensajero (mARN). En asociación con enzimas llamadas Argonauta (Ago), los miRNA reducen o eliminan la expresión de un determinado gen, al impedir que el transcripto pueda dar lugar a la síntesis proteica.⁴ Como la secuencia complementaria entre el mARN y el miRNA es de tan solo 7-8 nucleótidos, un mismo miRNA puede actuar sobre más de un gen y, viceversa, un mismo gen puede ser regulado por más de un miRNA. La interacción pleiotrópica de los miRNA y la actividad cooperativa entre ellos permite la regulación de redes de expresión génica complejas, de manera similar a los factores de transcripción. En la actualidad, se supone que los miRNA constituyen un estadio evolutivamente conservado de regulación epigenética de procesos celulares complejos como crecimiento, ciclo celular, proliferación, diferenciación, apoptosis, metabolismo, homeostasis y respuesta al estrés. En el tejido óseo, los miRNA desempeñan un rol fundamental en la actividad de osteoblastos y osteoclastos, regulando la expresión de los distintos genes que codifican factores de transcripción cruciales para el funcionamiento de dichas células. De acuerdo con ello,

* E-mail: snzeni@hotmail.com

toda variación negativa que se produzca en la expresión génica de las células óseas se traducirá en alteraciones en el remodelado óseo, con consecuencias adversas sobre la masa ósea.⁵

Los miRNA son producidos y se mantienen dentro de las células; sin embargo, algunos pasan a la circulación empaquetados selectivamente dentro de vesículas o unidos a proteínas, lo cual los hace resistentes a la acción enzimática.⁵⁻⁷ Los miRNA circulantes específicos de un determinado tipo celular reflejarían las condiciones fisiológicas y patológicas del tejido al cual pertenece la célula que lo produjo. En el caso del tejido óseo, se han evaluado varios miRNA circulantes específicos como posibles nuevos biomarcadores, fundamentalmente en la enfermedad osteoporótica o el riesgo de fracturas o en ambos.⁸ Determinar cuál de todos ellos sería el indicado para ser considerado como un biomarcador específico añadiría información adicional valiosa para una mejor predicción del riesgo de fracturas. Además, posibilitaría resolver uno de los desafíos en osteología como es la detección precoz de osteoporosis y otras patologías óseas, tanto para actuar tempranamente como para obtener mejores resultados por los tratamientos específicos.

Los miRNA circulantes pueden ser fácilmente obtenidos de fluidos biológicos como la sangre y, debido a la forma en que son liberados, resultan muy estables. Esta característica los ha convertido en moléculas de interés para ser utilizados como biomarcadores óseos novedosos. Sin embargo, los niveles circulantes de miRNA aún no han podido ser validados completamente en la práctica clínica debido a la serie de inconvenientes que dificulta su determinación, como por ejemplo la baja concentración de este tipo de moléculas en sangre.⁹ Los estudios respecto de la especificidad de los miRNA circulantes en osteopatías son relativamente recientes y aún no se ha caracterizado fehacientemente cuál o cuáles de todos ellos están relacionados con una mayor o menor tasa de recambio óseo y baja masa ósea. Asimismo, no existe un consenso claro sobre la metodología y la normalización de los resultados, todos factores que se requiere establecer antes del uso correcto como biomarcadores específicos en la práctica clínica.

Los miRNA circulantes no solo reflejarían la fisiología del tejido, sino también mediarían la comunicación intercelular de forma similar a las hormonas.⁵ En este sentido, el empaquetamiento selectivo de los miRNA circulantes permite el transporte estable desde la célula que los produjo hacia otros tejidos. En estos tejidos, células diana los captarían por endocitosis, por fusión a membrana o por interacción con receptores de membrana específicos, dependiendo del tipo de empaquetamiento que los contiene. Una vez en el interior celular, podrían modificar la expresión de genes de las células diana alterando significativamente los fenotipos celulares. Este mecanismo les confiere un enorme potencial terapéutico.^{5, 10}

En conclusión, a pesar de que aún no ha sido posible sopesar las ventajas potenciales de los miRNA circulantes frente a los desafíos que deben enfrentar, los resultados obtenidos de la serie de investigaciones llevadas a cabo son prometedoras, a la vez que abren una nueva ventana de posibilidades para un mejor diagnóstico y pronóstico clínico, pero también para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas destinadas al tratamiento de las patologías óseas.

Conflicto de intereses: la autora declara no tener conflicto de intereses.

Recibido: julio 2023

Recibido: julio 2023



Referencias

1. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int* 2014;25:1439e-1443.
2. Bauer D, Krege J, Lane N, et al. National Bone Health Alliance Bone Turnover Marker Project: current practices and the need for US harmonization, standardization, and common reference ranges. *Osteoporos Int* 2012;23:2425-33.
3. De Guire V, Robitaille R, Tetreault N, et al. Circulating miRNAs as sensitive and specific biomarkers for the diagnosis and monitoring of human diseases: promises and challenges. *Clin Biochem* 2013;46:846e8602013.
4. Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Bio* 2014;15(8):509-24.
5. Hackl M, Heilmeyer U, Weilner S, Grillari J. Circulating microRNAs as novel biomarkers for bone diseases—Complex signatures for multifactorial diseases? *Mol Cell Endocrinol* 2016;432:83-95.
6. Mitchell PS, Parkin R K, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci* 2008;105:10513-8.
7. Huang W. MicroRNAs: biomarkers, diagnostics, and therapeutics. In: *Bioinformatics in MicroRNA Research* 57–67. Springer; 2017.
8. Chen J, Qiu M, Dou C, Cao Z, Dong S. MicroRNAs in bone balance and osteoporosis. *Drug Dev Res* 2015;76:235-45.
9. Szelenberger R, Kacprzak M, Saluk-Bijak J, Zielinska M, Bijak M. Plasma MicroRNA as a novel diagnostic. *Clin Chim Acta* 2019;;499:98-107.
10. Velu VK, Ramesh R, Srinivasan AR. Circulating microRNAs as biomarkers in health and disease. *J Clin Diagn Res (JC DR)* 2012;6:1791.