



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Biogénesis de miARN y su papel como biomarcadores en la detección de la nefropatía diabética

## *Biogenesis of miRNAs and their role as biomarkers in the detection of diabetic nephropathy*

Irene Alva-Partida<sup>1</sup>, Lorena I. Espinosa-Zavala<sup>2</sup> y Rogelio F. Jiménez-Ortega<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dirección de Acupuntura Humana Rehabilitatoria, Universidad Estatal del Valle de Ecatepec, Ecatepec de Morelos; <sup>2</sup>Unidad de Ciencias de la Salud, Universidad Internacional Iberoamericana, Campeche, Campeche; <sup>3</sup>Unidad de Ciencias de la Salud, Universidad Privada del Estado de México, Texcoco, Estado de México, México

### RESUMEN

La nefropatía diabética (ND) es una de las principales complicaciones de la diabetes y la principal causa de enfermedad renal terminal en el mundo. Actualmente la tasa de filtración glomerular estimada y la albuminuria son los principales marcadores de detección de la ND. Sin embargo, estos marcadores no indican con precisión el grado de disfunción y lesión renal. En los últimos años los microARN (miARN) se han propuesto como moléculas clave en múltiples procesos biológicos y metabólicos, debido a su papel en la regulación de genes que codifican a proteínas asociadas con la patogenia de distintas enfermedades, entre las que encontramos la ND. Diferentes estudios han demostrado que la sobreexpresión de algunos miARN en pacientes que viven con diabetes muestra efectos de protección renal, mientras que la subexpresión puede favorecer el desarrollo de enfermedades renales, por lo que el estudio de estas moléculas representa una potencial fuente de nuevos biomarcadores no invasivos, dirigidos a la detección temprana y nuevas estrategias terapéuticas de enfermedades renales. En este trabajo nos planteamos explicar la biogénesis, función de los miARN y su potencial papel como biomarcadores empleados en la detección oportuna de la ND.

**Palabras clave:** Diabetes. miARN. Biomarcador.

### ABSTRACT

Diabetic nephropathy (DN) is one of the main complications of diabetes and the main cause of end-stage kidney disease in the world. Currently, the estimated glomerular filtration rate (eGFR) and albuminuria are the main markers for detection of DN. However, these markers do not accurately indicate the degree of renal dysfunction and injury. In recent years, microRNAs (miRNAs) have been proposed as key molecules in multiple biological and metabolic processes, due to their role in the regulation of genes that encode proteins associated with the pathogenesis of different diseases, among which we find DN. Different studies have shown that the over-regulation of some miRNAs in patients living with diabetes show kidney protection effects, while the down-regulation can favor the development of kidney diseases, so the study of these molecules represents a potential source of new non-invasive biomarkers, aimed at early detection and new therapeutic strategies for kidney diseases. In this work we intend to explain the biogenesis, function of miRNAs, and their potential role as biomarkers used in the timely detection of ND.

**Keywords:** Diabetes. miRNAs. Biomarker.

### Correspondencia:

\*Rogelio F. Jiménez-Ortega  
E-mail: rfrankjo@gmail.com

Fecha de recepción: 02-02-2022

Fecha de aceptación: 29-03-2022

DOI: 10.24875/ALAD.22000003

Disponible en internet: 07-09-2022

Rev ALAD. 2022;12:15-25

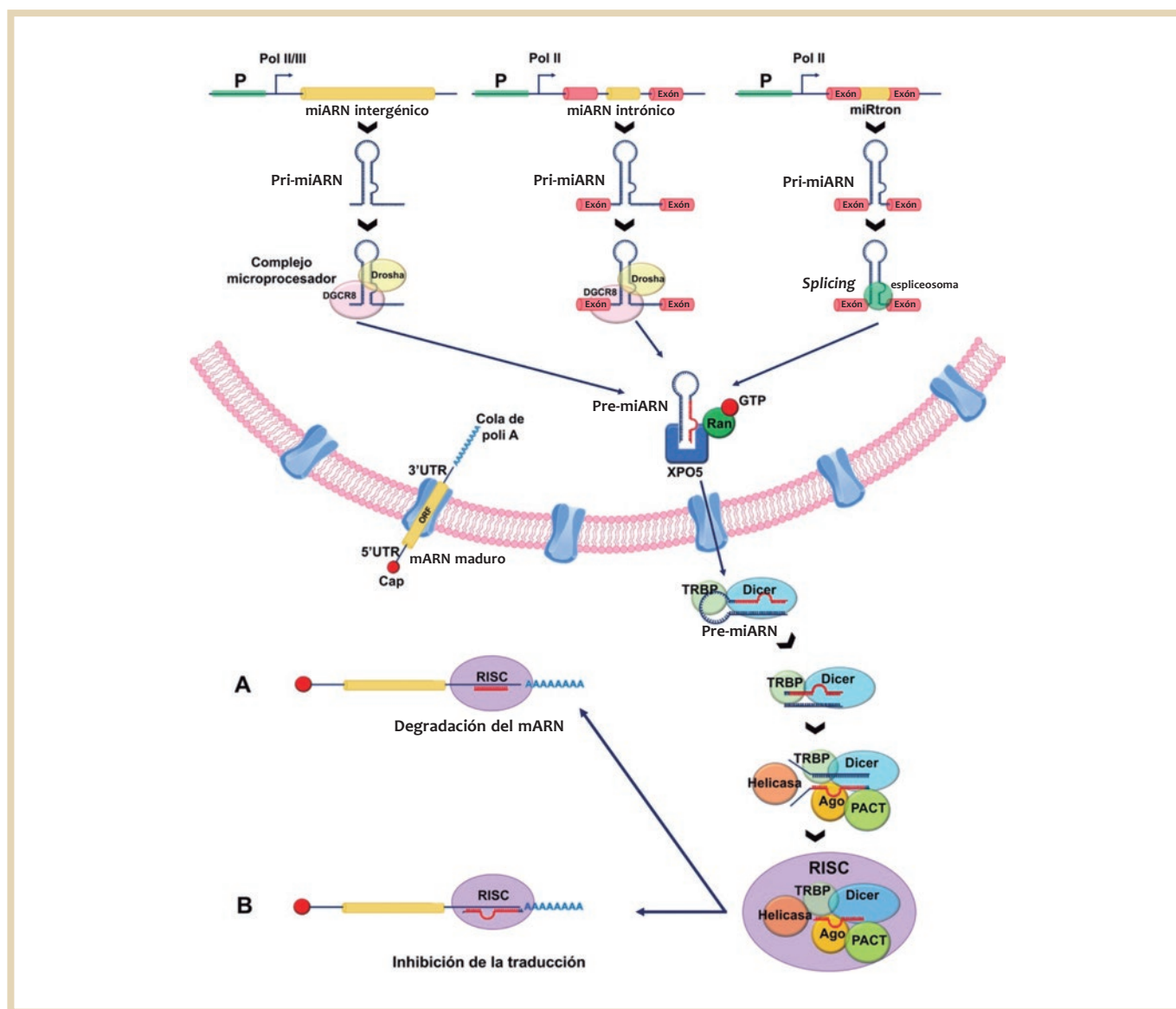
## INTRODUCCIÓN

La nefropatía diabética (ND) es una complicación microvascular de la diabetes mellitus y representa la primera causa de enfermedad renal crónica (ERC) en el mundo<sup>1,2</sup>. Las características clínicas de la ND muestran un aumento progresivo en la excreción de albúmina (> 300 mg/dl) en orina y una disminución en la tasa de filtración glomerular (TFG), que asociada con un incremento de la presión arterial conducen al desarrollo de enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). Este tipo de alteraciones y cambios en las funciones renales favorecen el desarrollo de anomalías estructurales, como el engrosamiento de la membrana basal glomerular, expansión mesangial con acumulación de matriz extracelular (MEC), modificaciones en células epiteliales glomerulares (podocitos), ensanchamiento, glomeruloesclerosis y fibrosis tubulointersticial<sup>3</sup>. Aunque la detección de microalbuminuria se considera como el estándar de oro en el diagnóstico de la ND, la disfunción renal puede ser detectada por medio de diferentes variables como la tasa de creatinina:albúmina en orina, TFG, hemoglobina glucosilada y creatinina<sup>4</sup>. Sin embargo, estas variables no se consideran del todo precisas para el monitoreo del riesgo de ND, ya que presentan algunas limitaciones. Por ejemplo, no todos los pacientes que viven con diabetes y que presentan microalbuminuria terminarán con ERCA<sup>5</sup>, incluso algunos de estos pacientes pueden presentar normoalbuminuria, lo que hace difícil predecir la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, nuevas moléculas con función de biomarcadores han sido propuestas para la detección oportuna de la ND: transferrina, inmunoglobulina G (IgG), ceruloplasmina, colágeno tipo IV, laminina, glucosaminoglicanos, prostaglandina D sintasa tipo lipocalina, fibronectina, podocitos-podocalixina y el factor de crecimiento endotelial vascular<sup>6</sup>; mientras que otros enfoques más actualizados buscan identificar nuevos biomarcadores mucho más precisos que en conjunto con

los antes mencionados permitan la formación de paneles diseñados para el monitoreo y detección oportuna de la ND. Los micro-ARN (miARN) son una clase de moléculas reguladoras de 19-25 nt de longitud que suprimen la traducción y estabilidad del mRNA a través del apareamiento imperfecto de bases en la región 3' no traducible (3'UTR) de un mRNA diana. Estas moléculas se encuentran presentes en tejidos y fluidos corporales humanos, donde son altamente estables. Se ha observado que alteraciones en los perfiles de expresión de los miARN conducen al desarrollo de numerosas enfermedades entre las que se encuentran: enfermedades cardiovasculares, metabólicas, inmunitarias, múltiples tipos de cáncer y enfermedades renales<sup>7</sup>. El papel de los miARN en la aparición y desarrollo de diversas enfermedades se ha convertido en un tema de amplio interés en el campo de las ciencias de la vida. Algunos estudios han mostrado el papel de los miARN y su influencia en la regulación de la expresión de genes que participan en la patogénesis de la ND. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica sobre la biogénesis de los miARN y su papel como potenciales biomarcadores en la detección oportuna de la ND.

## BIOGÉNESIS DE LOS MIARN

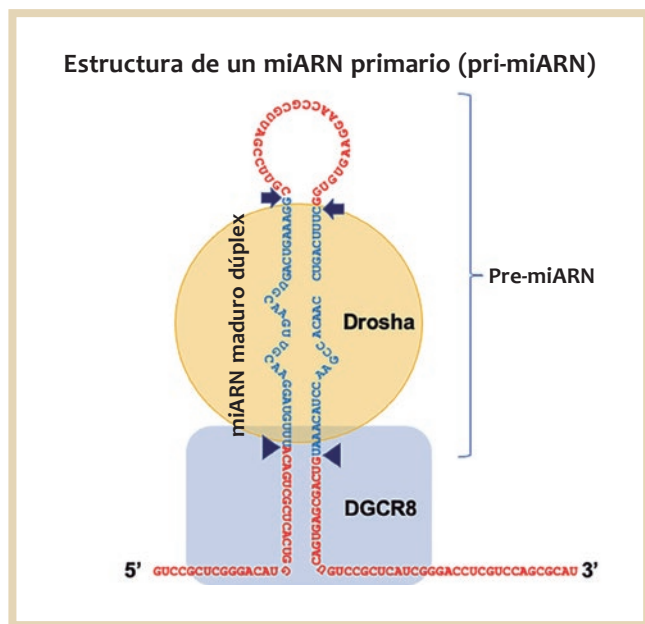
La biogénesis de los miARN es un mecanismo que involucra la transcripción, procesamiento de miARN primarios (pri-miARN), transporte al citoplasma, procesamiento de precursores de miARN (pre-miARN), selección de cadena, dirección de la transcripción y destino del transcrito<sup>8</sup>. Esta secuencia de pasos permite garantizar que solo aquellos miARN con estructuras y secuencias correctas tengan la capacidad de regular la expresión génica (Fig. 1). La biogénesis de miARN inicia con el procesamiento de los transcritos a través de la ARN polimerasa II/III. Actualmente se sabe que los miARN se procesan de



**FIGURA 1.** Biogénesis de miARN. Los miARN son transcritos por la ARN polimerasa II o III en miARN primarios (pri-miARN) que son procesados por Drosha/DGCR8 en miARN precursores (pre-miARN). La hebra de un miARN maduro se muestra en color rojo. El pre-miARN es transportado desde el núcleo al citoplasma por exportina 5 (XPO5), donde es procesado por Dicer/TRBP en un miARN dúplex. Este miARN es desenrollado por una helicasa y la hebra madura (roja) se incorpora al complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC). Dependiendo de la complementariedad del miARN con la región seed de un mRNA diana, el complejo RISC media la regulación a la baja de la expresión genética ya sea por la degradación del mRNA **(A)** o mediante la represión traduccional **(B)**.

diferentes formas, es decir, se pueden transcribir de manera independiente de un gen huésped y están regulados por sus propios promotores, los cuales son llamados miARN «intergénicos», otros se procesan a partir de intrones y relativamente pocos exones de genes codificadores de proteínas, los cuales

son llamados miARN «intragénicos» y otros son intrones con función reguladora llamados «mirtrons»<sup>9</sup>. El transcrito primario de un miARN se denomina pri-miARN y puede estar formado por miles de nucleótidos de longitud y en algunos casos se pueden cotranscribir múltiples miARN a partir de un solo



**FIGURA 2.** Estructura de tallo y burbuja de un pri-miARN humano. Los sitios de digestión de Drosha son indicados por los triángulos (pre-miARN) y los sitios de digestión de Dicer son indicados con flechas, en color azul se muestra la secuencia de un miARN maduro dúplex.

pri-miARN, su estructura está protegida y poliadenilada como los transcritos del mRNA, la transcripción en tándem de genes codificantes y miARN permite que ambas moléculas se transcriban juntas interactuando dentro de una misma vía o atenuando su función (diafonía). La coexpresión entre miARN y genes codificantes también puede funcionar para asegurar una retroalimentación negativa sobre un gen codificante y prevenir su sobreexpresión<sup>10</sup>. El pri-miARN es procesado dentro del núcleo a través del complejo Drosha-Gen 8 de la región crítica del síndrome de DiGeorge (DGCR8). Drosha es una endonucleasa (ARNasa III) que recluta a DGCR8 para conformar un complejo microprocesador. Este complejo reconoce un motivo GGAC N6-metiladenilado dentro del pri-miARN a través de DGCR8, mientras que Drosha escinde el ADN dúplex (pri-miARN) en la base de la estructura de horquilla (aproximadamente 11pb de distancia) característica del pri-miARN (Fig. 2)<sup>11</sup>. Los pri-miARN se escinden en

precursores de miARN (pre-miARN), los cuales presentan horquillas de aproximadamente 60-100 nt. El pre-miARN es transportado desde el núcleo hacia el citoplasma por la proteína exportina 5 y Ran-GTP. Los miARN exentos de la vía de procesamiento inducido por el complejo Drosha-DGCR8 son los mirtrons, ya que son intrones previamente procesados a través del espliceosoma y son directamente exportados hacia el citoplasma evadiendo la vía de procesamiento canónica<sup>12</sup>. En el citoplasma los pre-miARN son procesados por la proteína de unión a ARN en respuesta a transactivación (TRBP), una proteína de unión al ARN de doble cadena que recluta a Dicer y estabiliza la interacción Dicer-ARN. Dicer es una endonucleasa (ARNasa III), encargada de la eliminación del bucle terminal del pre-miARN, dando como resultado un miARN maduro dúplex. La dirección de la hebra determina el nombre de la forma madura del miARN, en el que la cadena -5p se origina del extremo 5' de la horquilla del pre-miARN y la cadena -3p del extremo 3'<sup>13</sup>. El reconocimiento y la escisión mediada por Dicer dependen de desajustes (bucles) centrales en el ARN dúplex, los cuales también son necesarios para formar un complejo eficiente con proteínas de la familia argonauta (AGO). Las cadenas derivadas del miARN dúplex maduro son cargadas dentro de AGO 1-4 en humanos y son dependientes del ATP. La selección de la cadena -5p o -3p está basada en parte por la estabilidad termodinámica de los extremos 5' del miARN dúplex maduro o en la presencia de un uracilo en la posición 1 del extremo 5'. En general la hebra con menor estabilidad en la posición 5' o uracilo 5' se carga preferentemente en AGO y será considerada como la hebra guía<sup>14</sup>. La hebra descargada se denomina como «hebra pasajera», que se desenrolla de la hebra guía mediante mecanismos basados en el grado de complementariedad. El miARN dúplex es desenrollado por helicasas en dos hebras simples, la hebra guía madura (miARN: hebra roja en la figura 1) y la hebra pasajera complementaria (miARN

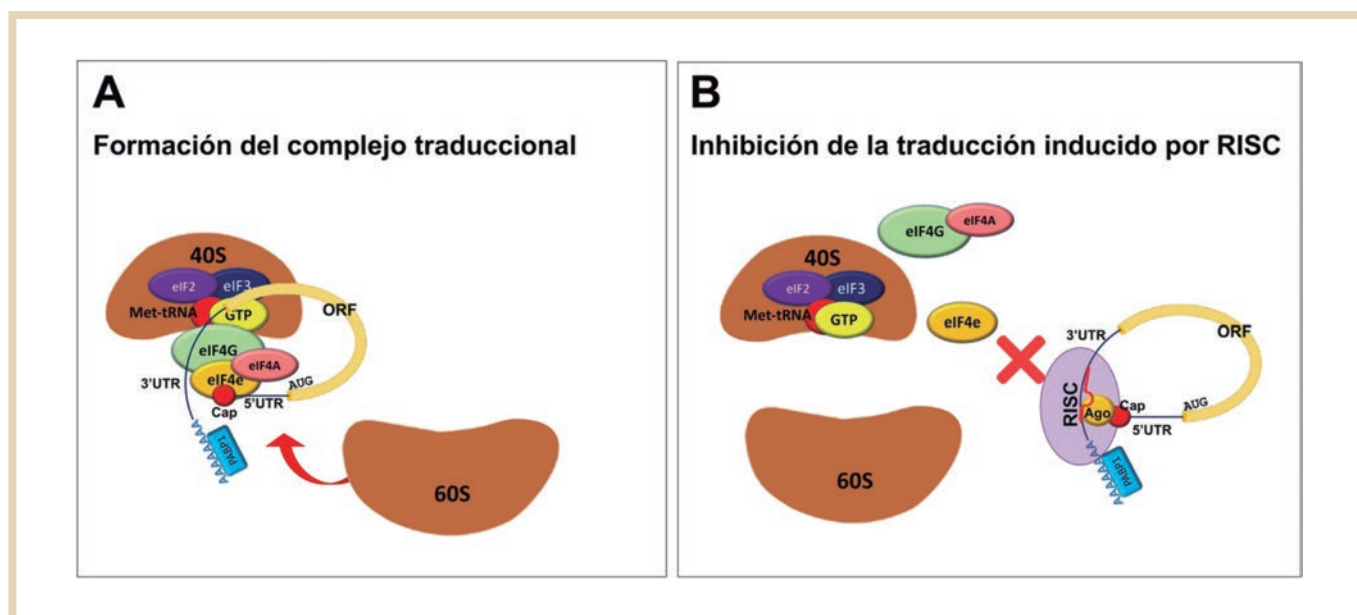
star). La selección de la hebra guía depende de la unión de los primeros 6-8 nucleótidos y de qué proteína AGO estará presente en el complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), el cual incluye a Dicer, TRBP, PACT (activador de proteínas PKR) y una de las cuatro proteínas AGO<sup>15</sup>. Usualmente el complejo RISC degrada los miARN stars, aunque algunos estudios reportan que podrían regular negativamente la expresión génica como un miARN maduro. Es poco clara la razón de por qué algunos miARN stars son funcionales, se sugiere que las hebras pueden funcionar en respuesta a señales intracelulares o extracelulares para regular conjuntos de proteínas según sea necesario o por qué la selección de la hebra podría ser específica de tejido<sup>16</sup>.

## **FUNCIONES DE LOS MIARN**

Una vez que el complejo RISC cargó la hebra guía, este la unirá con la región 3'UTR del mRNA donde ocurre el apareamiento de bases. Actualmente la mayoría de los estudios han demostrado que los miARN se unen a una secuencia específica en la 3'UTR de sus mRNA diana para inducir la represión de la traducción, desadenilación y decapitación del mRNA. Sin embargo, también se han identificado sitios de unión de miARN en otras regiones del mRNA, incluida la 5'UTR, el marco de lectura abierto (ORF) y en las regiones promotoras, conduciendo al silenciamiento de la expresión génica<sup>17</sup>. Aparentemente son pocos los sitios de unión en la 5'UTR de un mRNA debido a que la actividad de exploración del ribosoma puede alterar la interacción RISC-mRNA con la 5'UTR, sugiriendo que se podría anular la inhibición de la traducción. Por otro lado, la ubicación general del sitio de unión de un miARN dentro de un transcrito permite definir el grado de represión inducido por los miARN, otros factores también contribuyen a un proceso de interacción eficiente como la secuencia del sitio de unión del

miARN, el número de sitios diana dentro del mRNA, la estructura del mRNA y la distancia entre los sitios de unión. Además, parece existir una relación biológica entre la interacción preferencial de los miARN con la 3'UTR, ya que algunos estudios sugieren que los sitios de unión de los miARN dentro del ORF del mRNA no son muy efectivos en la mediación de la traducción, debido a la capacidad del ribosoma para anular o inhibir la interacción del RISC-mRNA con los sitios de unión<sup>18</sup>. La complementariedad de bases entre el miARN y su gen diana determina el destino del mRNA. La interacción entre la región «seed» (sitio de unión) del miARN (2-8 nt) y la 3'UTR del mRNA es de gran importancia, ya que una complementariedad perfecta permite que la proteína AGO2 con función de exonucleasa escinda al mRNA en las proteínas de procesamiento de ARN, las cuales se asocian con AGO y funcionan como sitios de almacenamiento del mRNA (cuerpos P). Por otro lado, cuando la unión del miARN con la región seed del mRNA es imperfecta, se forma una horquilla entre el miARN y su gen diana entre el noveno y décimo nucleótido del miARN, lo que induce la supresión de la traducción<sup>19</sup>. En los mRNA el inicio de la traducción inicia cuando el factor de inicio de la traducción eIF4E (eucariontes) reconoce el m7GpppN de 5'-Cap. Este complejo incluye eIF4G, que interactúa con eIF3 para reclutar la subunidad ribosómica 40S. La interacción de eIF4G con eIF4E y la proteína de poliadenilato 1 (PABP1) permite la unión física de los extremos 5' y 3' del mRNA estimulando el inicio de la traducción al aumentar la afinidad de eIF4E por el 5'-Cap (Fig. 3A). Algunos factores en trans se unen a la región 3'UTR y pueden inhibir la traducción por reclutamiento de proteínas que bloquean la interacción eIF4E-eIF4G o que se unen directamente al 5'-Cap, evitando el ensamblaje del complejo ribosomal 40S. En los últimos años se ha demostrado que componentes de RISC podrían competir por la unión al 5'-Cap del mRNA, específicamente las proteínas de la familia AGO (Fig. 3B). Las proteínas





**FIGURA 3.** Mecanismo de regulación de la traducción inducido por el complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC). **A:** inicio de la traducción. El factor eIF4E reconoce al m7GpppN 5' (Cap) que interactúa con un complejo conformado por eIF4G/eIF3 encargado del reclutamiento de la subunidad ribosómica 40S. La interacción de eIF4G con eIF4E y la proteína PABP1 permiten la unión física de los extremos 5' y 3' del mRNA, estimulando la traducción. **B:** inhibición de la traducción inducida por RISC. La unión de un miARN cargado a través de proteínas de la familia argonata (AGO) dentro de RISC permite la unión a la 3'UTR del mRNA, AGO presenta dominios con secuencias homologas a eIF4E que le permiten competir por la unión al Cap, inhibiendo la formación del complejo ribosomal y por lo tanto la traducción.

AGO presentan dominios centrales con secuencias homologas al sitio de unión de eIF4E y se ha demostrado que mutaciones en residuos de las proteínas AGO anulan la represión traduccional de los mRNA en 7mG, sugiriendo que estas proteínas pueden competir con eIF4E para inhibir la traducción en pasos posteriores a la iniciación. Estudios en genes dianas sugieren que por medio de la regulación por miARN se reducen los niveles de proteína, mientras que los niveles de expresión de los mRNA no se ven afectados<sup>20</sup>. Sin embargo, la alteración de la expresión de miARN en células o tejidos puede causar cambios significativos en los niveles de expresión de los mRNA dianas, lo que sugiere que los miARN pueden inducir la desestabilización del mRNA. En células eucariontes la degradación del mRNA puede ocurrir cuando hay un acortamiento de la cola de poli A como parte del RISC, por lo que se cree que las proteínas AGO 1, 3 y 4 podrían reprimir la

traducción al promover la degradación mediada por la cola de poli A<sup>21</sup>.

## MIARN CIRCULANTES COMO BIOMARCADORES EN LA PREDICCIÓN DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

En los últimos años se ha propuesto que los miARN circulantes se encuentran correlacionados con diversas enfermedades humanas, incluida la diabetes. Por lo tanto, cambios en los perfiles de expresión de los miARN pueden inducir cambios dinámicos de las células circulantes en respuesta a diferentes estados de enfermedad, lo que hace interesantes a estas moléculas por su potencial como biomarcadores en la detección oportuna y diagnóstico de enfermedades metabólicas. Actualmente existen estudios

**TABLA 1.** MicroARN sobreexpresados en nefropatía diabética previamente descritos

miARN	Genes diana	Mecanismo biológico	Modelo de estudio	Referencias
miR-29c	<i>Spry1</i>	Albuminuria, MEC ↑	Ratón db/db	Mukhadi et al., 2015 <sup>24</sup>
miR-192	<i>Col1a2</i>	↓ <i>SIP1</i> /E-box, ↑ MEC	Ratón db/db	Chien et al., 2016 <sup>25</sup>
miR-34a-5p	<i>Sirt1</i>	↑ <i>Tgf-β1</i> , ↑ fibrosis túbulo intersticial	Células mesangiales de ratón	Li et al., 2018 <sup>26</sup>
miR-141	<i>IRS2</i>	↑ Inflamación, ↑ apoptosis celular, AKT/AMPK	Células mesangiales (línea celular)	Li et al., 2018 <sup>27</sup>
miR-184	<i>Lpp3</i>	↑ ácido lisofosfatídico, ↑ fibrosis túbulo intersticial	Tejido renal de ratas	Zanchi et al., 2017 <sup>28</sup>
miR-377	<i>Pak1, Sod1</i>	↑ proteínas MEC, ↑ fibronectina	Ratón con diabetes inducida por STZ	Wang et al., 2008 <sup>29</sup>
miR-503	<i>E2f3</i>	↑ disfunción células β pancreáticas	Podocitos, ratón db/db	Zha et al., 2019 <sup>30</sup>
miR-1207-5p		<i>TGF-β</i> , <i>PAI-1</i> , <i>FN</i> ↑	HK-2, podocitos, células mesangiales	Alvarez et al., 2016 <sup>31</sup>

p-Akt: proteína cinasa B fosforilada; mTORC1: complejo sensible a rapamicina; FN: fibronectina; CCA: cociente creatinina:albúmina; RAC: relación de aclaramiento de creatinina; TGF-β: factor de crecimiento transformante beta; CMH: célula mesangial humana; CMR: células mesangiales de ratón; MEC: matriz extracelular; QRSE: cinasas reguladas por señales extracelulares; AML-α: actina del músculo liso alfa; HK-2: células humanas de riñón.

sobre la desregulación de los miARN en fluidos corporales como el suero y el plasma de pacientes que viven con diabetes, estas alteraciones en los perfiles de miARN se han asociado con vías de señalización que controlan la regulación de la glucosa mediante la producción de insulina, supervivencia y proliferación de células β pancreáticas<sup>22</sup>. La expresión y función aberrante de los miARN reguladores de estos procesos pueden tener consecuencias significativas, conduciendo a hiperglucemia clínica asociada con la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2 (DT2). Evidencia en el campo de la ND demuestra la participación de los miARN en la disfunción renal en modelos murinos con deleción de *Dicer* en podocitos; estos fenotipos incluyen proteinuria, borrado y apoptosis de podocitos, glomeruloesclerosis, fibrosis túbulo-intersticial (FTI) con insuficiencia renal<sup>23</sup>. La sobreexpresión de algunos miARN en pacientes que viven con diabetes les permite unirse a la 3'UTR de genes denominados renoprotectores, conduciendo a una disminución de su expresión y favoreciendo el desarrollo de la ND, los cuales se muestran en la tabla 1<sup>24-31</sup>. En los últimos años se han reportado nuevos miARN como miR-21 y miR-29a, cuya expresión se encuentra significativamente más elevada

en pacientes con proteinuria manifiesta con respecto a pacientes diagnosticados con albuminuria normal o microalbuminuria. Además, estos miARN también mostraron alta sensibilidad en el diagnóstico de la progresión de la ND establecida, es decir, entre individuos con microalbuminuria y proteinuria manifiesta, algunos de los blancos reportados para estos miARN son colágeno tipo 1 (*Col1*) y colágeno tipo 4 (*Col4*)<sup>24</sup>. La sobreexpresión de miR-192 se ha encontrado significativamente más elevada en riñón de ratón con ND. Un estudio realizado por Hung et al. (2016) demostró que miR-192 suprime la expresión de *Sip1*/E-box, un supresor de *Zeb2* que a su vez suprime la expresión del colágeno-α2 (*Col1a2*), conduciendo a un aumento *in vivo* de los depósitos de colágeno, lo que permite asociar a miR-192 con un incremento en la MEC observada en ND<sup>25</sup>. La sobreexpresión de miR-34a-5p regula la expresión de *Sirt1*, el cual se encarga de regular la expresión de un conjunto de proteínas silenciadoras encargadas de bloquear la transcripción del mRNA durante la ND, lo que favorece la progresión de la enfermedad. En un modelo murino se observó que la sobreexpresión de miR-134a-5p en tejido renal disminuye la expresión del complejo *Sirt1*, permitiendo incrementar

los niveles de *Tgf- $\beta$ 1*. Esto sugiere que la interacción miR-134a-5p/*Sirt1* puede favorecer la progresión de la FTI en ND por la vía de señalización *TGF- $\beta$ 1*. Por lo que la regulación negativa de miR-134a-5p se sugiere como un potencial biomarcador para la prevención y tratamiento de la FTI y la citotoxicidad de las células  $\beta$ <sup>26</sup>. El miR-141 pertenece a un *cluster* de miARN codificados en el cromosoma 12 que incluye a miR-200a, miR-200b, miR-200c y miR-429. Su expresión se ha asociado con el grado de lesión renal en muestras de suero de pacientes con ND, por lo que también se considera como un potencial biomarcador para el monitoreo y detección oportuna de esta enfermedad<sup>32</sup>. Diferentes trabajos han reportado que existe una estrecha relación entre la fibrosis renal y la sobreexpresión de miR-184 en tejido renal de modelos murinos con ND. La subexpresión de la enzima lipofosfatasa 3 (*Lpp3*), regulada por miR-184, se ha asociado con un incremento del ácido lisofosfatídico (LPA), lo que se relaciona con FTI<sup>28</sup>. En un modelo murino con ND se observó un incremento en los niveles de expresión de miR-370, así como de las proteínas fibronectina (*Fn1*), *Col1*, *Col4* y el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (*Pai-1*) que afectan la polimerización y degradación de la MEC, mientras que la inhibición de miR-370 mostró una disminución en la polimerización y degradación de la MEC, por lo que este miARN fue propuesto como una molécula dirigida para el tratamiento de ND<sup>33</sup>. Se ha reportado que la sobreexpresión de miR-377 conduce al incremento en la producción de fibronectina en pacientes con ND. Estudios previos han demostrado que miR-377 regula a *Tug1* un lncARN que se ha relacionado con carcinogénesis de diferentes tumores malignos y es considerado como un biomarcador predictivo de neoplasias renales. Recientemente se demostró que existe una alineación entre regiones complementarias de miR-377 y *Tug1*, esta relación podría promover la expresión de *PPAR $\gamma$*  y contrarrestar la inhibición de miR-377, lo que promueve diferentes

mecanismos, como la proliferación celular y la expresión de proteínas asociadas a la MEC<sup>34</sup>. Por otro lado, diferentes factores clave como *TGF- $\beta$* , *Col1*, *Col4* y la subunidad 4 de NADPH oxidasa (*Nox4*) se sobreexpresan en la ND y como resultado se presenta una acumulación de la MEC, fibrosis renal y estrés oxidativo, lo que también contribuye en el desarrollo de esta enfermedad. Estos factores inductores también son regulados por miARN. Por lo tanto, es razonable pensar que la regulación a la baja de algunos miARN permita el incremento de estos inductores, favoreciendo el desarrollo de la ND, como se muestra en la tabla 2<sup>25,35-40</sup>. Se ha reportado que en modelos murinos con ND, miR-488 regula la expresión de *TGF- $\beta$* , el cual es un fuerte factor fibrótico que se expresa principalmente en riñón y que se distribuye abundantemente en glomerulos y túbulos renales, participando en el proceso patológico de la fibrosis renal, sugiriendo que miR-488 podría ser una nueva diana terapéutica para ND<sup>41</sup>. Algunos estudios mostraron que los niveles de expresión de miR-424 en tejido renal de un grupo de ratas con ND era significativamente más bajo que el de un grupo normal. Por otro lado, la regulación positiva de miR-424 puede inhibir la apoptosis de las células del tejido renal y reducir los cambios patológicos de la ND. Estos cambios dependen de la vía de la caspasa 3, lo que resulta en el ajuste de los niveles de *Bax* y *Bcl2*<sup>42</sup>. Otro miARN regulado a la baja es miR-130b, recientes estudios han encontrado que en modelos murinos *TGF- $\beta$*  puede regular la expresión del gen *Rik*, debido a la desregulación de miR-130b e incrementar la expresión de genes fibróticos patológicos<sup>43</sup>. En un estudio realizado por Rovira et al. (2018), reportan que la regulación negativa de miR-31 se encuentra asociada con la relación albúmina:creatinina y con la progresión de la ND en suero de pacientes con DT2, además los niveles de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ] e interleucina [IL] 6) y la molécula de adhesión ICAM-1



**TABLA 2.** MicroRNA subregulados en nefropatía diabética previamente descritos

miARN	Genes diana	Mecanismo biológico	Modelo de estudio	Referencias
miR-25	<i>Nox4</i>	<i>Nox4</i> ↓	CRM	Zhang et al., 2018 <sup>35</sup>
miR-29a	<i>Col1a1/2</i> <i>Hdac4</i>	<i>Col1</i> , <i>Col4</i> ↓ Disfunción de podocitos↓	HK-2, ratón transgénico miR-29a, podocitos	Tung et al., 2019 <sup>36</sup>
miR-29b	<i>Smad3</i> , <i>Tgfb</i>	<i>TGF-β/Smad3</i> , <i>Sp1/NF-κB</i> ↓	Ratón db/db	Schellinger et al., 2021 <sup>37</sup>
miR-29c	<i>Col1</i> , <i>Col4</i>	<i>Col1</i> , <i>Col4</i> ↓	Línea celular NRK52E CMR, podocitos humanos	Guo et al., 2017 <sup>38</sup>
miR-93-5p	<i>Vegf-a</i>	<i>Vegf</i> , <i>Col4a3</i> , FN↓	Ratón db/db, podocitos, células endoteliales microvasculares renales	Gong et al., 2021 <sup>39</sup>
miR-200a	<i>TGF-β2</i>	<i>Col1</i> , <i>Col4</i> , FN↓	Línea celular NRK52E	Wang et al., 2012 <sup>40</sup>
miR-451	<i>Ywhaz</i>	p38, MAPK, MEC↓	CMR	Chien et al., 2016 <sup>25</sup>

p-Akt: proteína cinasa B fosforilada; mTORC1: complejo sensible a rapamicina; FN: fibronectina; CCA: cociente creatinina:albúmina; RAC: relación de aclaramiento de creatinina; TGF-β: factor de crecimiento transformante beta; CMH: célula mesangial humana; CMR: células mesangiales de ratón; MEC: matriz extracelular; QRSE: cinasas reguladas por señales extracelulares; AML-α: actina del músculo liso alfa; HK-2: células humanas de riñón.

también disminuyeron, lo que sugiere que la inflamación empeora a medida que disminuyen los niveles de miR-31. Los resultados de este estudio revelan que los niveles séricos de miR-31 se reducen específicamente en pacientes con ND a medida que avanza la enfermedad y no en pacientes con retinopatía, además, es más pronunciado en pacientes DT2 con macroalbuminuria, pero también es significativo en pacientes con microalbuminuria, sugiriendo que los niveles circulantes de miR-31 reflejan el estadio de la enfermedad, aunque se necesitan más estudios para confirmar esta asociación<sup>44</sup>.

## CONCLUSIÓN

La ND es una de las principales complicaciones de la diabetes y una enfermedad potencialmente mortal. Durante varios años se ha intentado identificar los mecanismos moleculares responsables de la ND para desarrollar estrategias terapéuticas oportunas y adecuadas para su prevención y tratamiento. Sin embargo, esta enfermedad es compleja y multifactorial, ya que involucra distintas vías biológicas. Actualmente, la albuminuria es considerada como un biomarcador

y el estándar de oro en la detección temprana de la ND. Sin embargo, su relevancia clínica es controvertida. Estudios recientes sugieren que la microalbuminuria es un predictor menos preciso de lo que se pensaba originalmente, por esta razón se ha vuelto indispensable la identificación de nuevos biomarcadores que logren reflejar los efectos tempranos durante el desarrollo de la enfermedad. Los miARN han sido ampliamente utilizados como biomarcadores en el diagnóstico clínico y tratamiento de la ND, cambios específicos en los perfiles de expresión de miARN en tejido renal, sangre periférica y orina, influyen en la aparición y desarrollo de esta enfermedad, ya que regulan la respuesta inflamatoria, estrés oxidativo, anomalías metabólicas, respuesta inmunitaria y la fibrosis, a través de diferentes vías de señalización y blancos específicos. En este artículo se trata la biogénesis y los perfiles de expresión de miARN asociados con la ND; si bien el desequilibrio en la expresión de los miARN no es el único factor que influye en esta enfermedad, sí juega un papel importante en su regulación y desarrollo. Actualmente, se han identificado múltiples miARN relacionados con la ND. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones no establecen controles adecuados de la enfermedad para

determinar si los miARN identificados son dianas específicas o marcadores generales de daño renal. Además, debido a que la ND es una enfermedad compleja y multifactorial, un solo miARN no sería suficiente para aportar un valor predictivo e información suficiente sobre su desarrollo, por lo que se sugiere generar paneles de miARN y otros biomarcadores, que representen la función de diferentes vías biológicas y de este modo tener un mejor valor predictivo que el que puede ofrecer un solo miARN. Finalmente, la identificación y caracterización de nuevas moléculas en diversas enfermedades renales conducirá a avances en el desarrollo de herramientas de diagnóstico e intervenciones terapéuticas más oportunas.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la DPN Emma López Espinosa de la Universidad Estatal del Valle de Ecatepec, Asesora de Maestría de la LN. Irene Alva-Partida, quien aportó sugerencias en la elaboración de este trabajo.

## FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que no se recibió financiamiento en la elaboración de este trabajo.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(1):S17-S18.
2. Chen Y, Lee K, Ni Z, He JC. Diabetic kidney disease: Challenges, advances, and opportunities. *Kidney Dis (Basel)*. 2020;6(4):215-25.
3. Giunti S, Barit D, Cooper ME. Mechanisms of diabetic nephropathy: role of hypertension. *Hypertension*. 2006;48(4):519-26.
4. Wang LP, Gao YZ, Song B, Yu G, Chen H, Zhang ZW, et al. MicroRNAs in the progress of diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:3513179.
5. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Miyake K, Nangaku M, Ohashi Y, et al.; J-DOIT3 Study Group. Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2021;99(1):256-66.
6. Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature. *Diab Vasc Dis Res*. 2021;18(6):1-9.
7. Dexheimer P, Cochella L. MicroRNAs: From mechanisms to organism. *Dev Biol*. 2020;8(409):1-18.
8. Bartel D. Metazoan microRNAs. *Cell*. 2018;173(1):20-51.
9. Matsuyama H, Suzuki HI. Systems and synthetic microRNA biology: From biogenesis to disease pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2019;21(1):132.
10. Lao TD, Le TAH. MicroRNAs: Biogenesis, functions and potential biomarkers for early screening, prognosis and therapeutic molecular monitoring of nasopharyngeal carcinoma. *Processes*. 2020;8:1-14.
11. Ali Syeda Z, Langden SSS, Munkhzul C, Lee M, Song SJ. Regulatory mechanism of MicroRNA expression in cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1723.
12. Sindhuja S, Vinayaga MP, Valiya S. MicroRNA's in cancer as biomarker and therapeutic keys. *ExRNA [Internet]*. 2020;2-9. Disponible en: <https://exrna.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s41544-020-00051-4.pdf>
13. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(402):1-12.
14. Khvorova A, Reynolds A, Jayasena SD. Functional siRNAs and miRNAs exhibit strand bias. *Cell*. 2003;115(2):209-16.
15. Wang J, Mei J, Ren G. Plant microRNAs: Biogenesis, homeostasis, and degradation. *Front Plant Sci*. 2019;10(360):1-12.
16. Medley JC, Panzade G, Zinovyeva AY. microRNA strand selection: Unwinding the rules. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2021;12(3):e1627.
17. Aisina D, Niyazova R, Atambayeva S, Ivashchenko A. Prediction of clusters of miRNA binding sites in mRNA candidate genes of breast cancer subtypes. *Peer J*. 2019;7:e8049.
18. Chipman LB, Pasquinelli AE. miRNA targeting: Growing beyond the seed. *Trends Genet*. 2019;35(3):215-22.
19. Zhao C, Sun X, Li L. Biogenesis and function of extracellular miRNAs. *ExRNA [Internet]*. 2019;1-38. Disponible en: <https://exrna.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s41544-019-0039-4.pdf>

20. Müller M, Fazi F, Ciaudo C. Argonaute proteins: From structure to function in development and pathological cell fate determination. *Front Cell Dev Biol.* 2020;7:360.
21. Rissland OS, Subtelny AO, Wang M, Lugowski A, Nicholson B, Laver JD, et al. The influence of microRNAs and poly(A) tail length on endogenous mRNA-protein complexes. *Genome Biol.* 2017;18(1):211.
22. Kim M, Zhang X. The profiling and role of miRNAs in diabetes mellitus. *J Diabetes Clin Res.* 2019;1(1):5-23.
23. Kato M, Natarajan R. MicroRNAs in diabetic nephropathy: functions, biomarkers, and therapeutic targets. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1353(1):72-88.
24. Mukhadi S, Hull R, Mbita Z, Dlamini Z. The role of microRNAs in kidney disease. *Noncoding RNA.* 2015;1(3):192-221.
25. Chien HY, Chen CY, Chiu YH, Lin YC, Li WC. Differential microRNA profiles predict diabetic nephropathy progression in Taiwan. *Int J Med Sci.* 2016;13(6):457-65.
26. Li A, Peng R, Sun Y, Liu H, Peng H, Zhang Z. LincRNA 170002014Rik alleviates cell proliferation and fibrosis in diabetic nephropathy via miR-34a-5p/Sirt1/HIF-1 $\alpha$  signaling. *Cell Death Dis.* 2018;9(5):461.
27. Li Y, Huang D, Zheng L, Cao H, Fan Z. Effect of microRNA-141 on the development of diabetic nephropathy through regulating AKT/AMPK signaling pathway by targeting insulin receptor substrate 2. *J Cell Biochem.* 2018;14:1-8.
28. Zanchi C, Macconi D, Trionfini P, Tomasoni S, Rottoli D, Locatelli M. MicroRNA-184 is a downstream effector of albuminuria driving renal fibrosis in rats with diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 2017;60(6):1114-25.
29. Wang Q, Wang Y, Minto AW, Wang J, Shi Q, Li X. et al. MicroRNA-377 is up-regulated and can lead to increased fibronectin production in diabetic nephropathy. *FASEB J.* 2008;22(12):4126-35.
30. Zha F, Bai L, Tang B, Li J, Wang Y, Zheng P. MicroRNA-503 contributes to podocyte injury via targeting E2F3 in diabetic nephropathy. *J Cell Biochem.* 2019;120(8):12574-81.
31. Alvarez ML, Khosroheidari M, Eddy E, Kiefer J, DiStefano JK. Correction: Role of microRNA 1207-5P and its host gene, the long non-coding RNA Pvt1, as mediators of extracellular matrix accumulation in the kidney: Implications for diabetic nephropathy. *PLoS One.* 2016;11(12):e0168353.
32. Jiang X, Ru Q, Li P, Ge X, Shao K, Xi L, et al. LncRNA SNHG16 induces proliferation and fibrogenesis via modulating miR-141-3p and CCND1 in diabetic nephropathy. *Gene Ther.* 2020;27(12):557-66.
33. Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, et al. Decreased expression of the plasminogen activator inhibitor type 1 is involved in degradation of extracellular matrix surrounding cervical cancer stem cells. *Int J Oncol.* 2016;48(2):829-35.
34. Duan LJ, Ding M, Hou LJ, Cui YT, Li CJ, Yu DM. Long noncoding RNA TUG1 alleviates extracellular matrix accumulation via mediating microRNA-377 targeting of PPAR $\gamma$  in diabetic nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;484(3):598-604.
35. Zhang Y, Song C, Liu J, Bi Y, Li H. Inhibition of miR-25 aggravates diabetic peripheral neuropathy. *Neuroreport.* 2018;29(11):945-53.
36. Tung CW, Ho C, Hsu YC, Huang SC, Shih YH, Lin CL. MicroRNA-29a attenuates diabetic glomerular injury through modulating cannabinoid receptor 1 signaling. *Molecules.* 2019;24(2):264.
37. Schellinger IN, Wagenhäuser M, Chodisetti G, Mattern K, Dannert A, Petzold A, et al. MicroRNA miR-29b regulates diabetic aortic remodeling and stiffening. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2021;24:188-99.
38. Guo J, Li J, Zhao J, Yang S, Wang L, Cheng G, et al. MiRNA-29c regulates the expression of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy by targeting tristetraprolin. *Sci Rep.* 2017;7(1):2314.
39. Gong J, Yang Y, Wang J, Li Y, Guo X, Huang Q, et al. Expression of miR-93-5p as a potential predictor of the severity of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Biomed Res Int.* 2021;1:6634417.
40. Wang B, Komers R, Carew R, Winbanks CE, Xu B, Herman M, et al. Suppression of microRNA-29 expression by TGF- $\beta$ 1 promotes collagen expression and renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:252-65.
41. Sun F, Yu PF, Wang D, Teng J. MicroRNA-488 regulates diabetic nephropathy via TGF- $\beta$ 1 pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(10):4333-40.
42. Cao YX, Wang ZQ, Kang JX, Liu K, Zhao CF, Guo YX, et al. miR-424 protects PC-12 cells from OGD-induced injury by negatively regulating MKP-1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(5):1426-36.
43. Castro NE, Kato M, Park JT, Natarajan R. Transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) enhances expression of profibrotic genes through a novel signaling cascade and microRNAs in renal mesangial cells. *J Biol Chem.* 2014;289(42):29001-13.
44. Rovira-Llopis S, Escribano-Lopez I, Diaz-Morales N, Iannantuoni F, Lopez-Domenech S, Andújar I, et al. Downregulation of miR-31 in diabetic nephropathy and its relationship with inflammation. *Cell Physiol Biochem.* 2018;50(3):1005-14.