

Micro-ARN y cáncer

EVA BANDRÉS Y JESÚS GARCÍA-FONCILLAS

Laboratorio de Farmacogenómica. Área de Oncología. Centro de Investigación Médica Aplicada. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

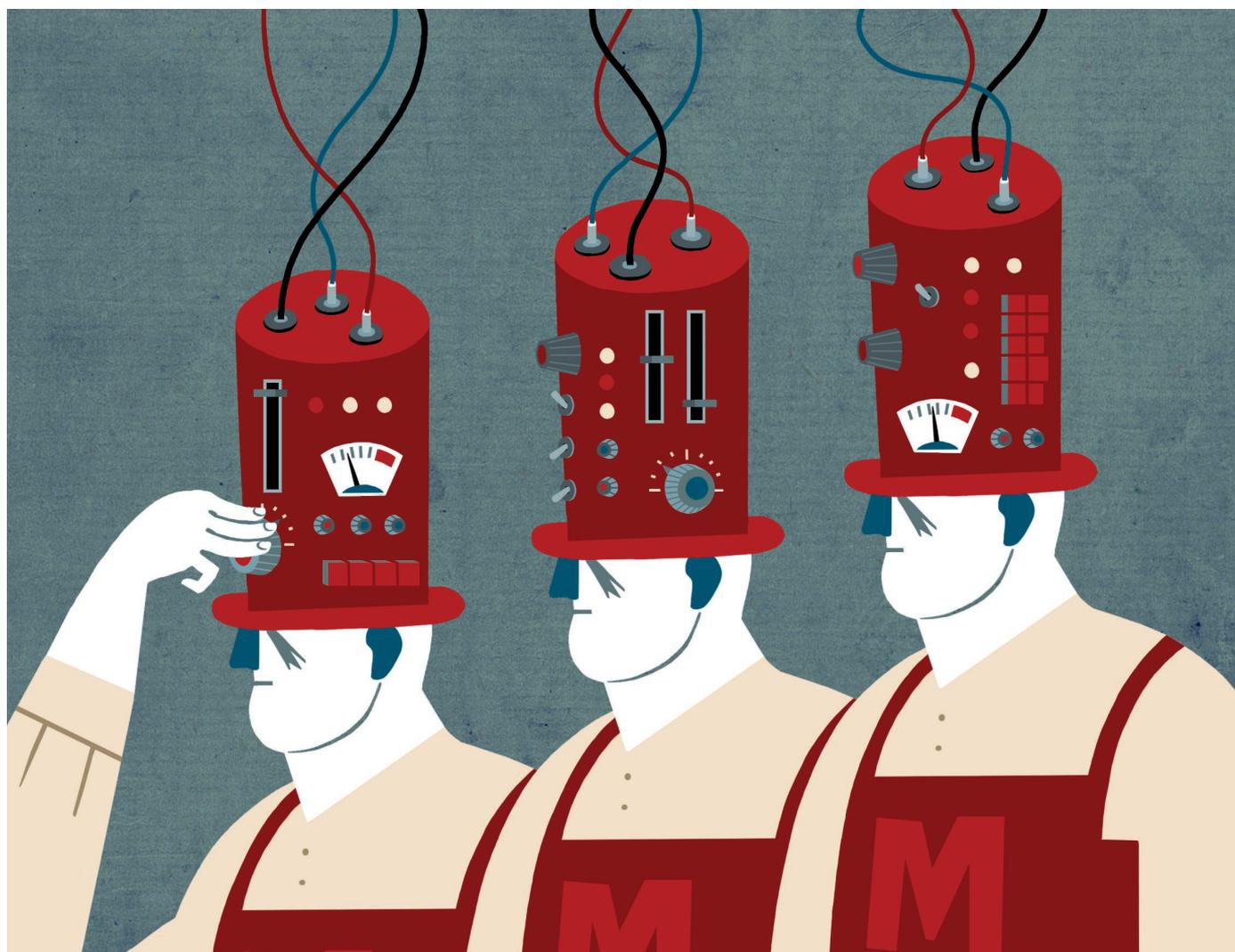


Ilustración: Roger Ballabrera

Puntos clave

- Los micro-ARN (miARN) son pequeñas moléculas de ARN endógeno que no codifican para proteína y que actúan como moléculas reguladoras de la transcripción génica mediante la degradación del ARN mensajero o la inhibición de la traducción.
- En estudios bioinformáticos se indica que un miARN puede controlar un gran número de genes diana y la caracterización de los genes diana puede ser crucial para identificar el papel que estos miARN pueden ejercer como oncogenes o genes supresores de tumores.
- Diversos estudios han demostrado que la expresión de miARN se encuentra alterada en cáncer y su perfil de expresión nos puede servir para diagnosticar y pronosticar distintos tipos de neoplasias.
- Los estudios sobre las funciones reguladoras de los miARN han demostrado que tienen un papel crítico en los procesos biológicos implicados en el desarrollo del cáncer, como son el control de la proliferación celular, la apoptosis, la angiogénesis o el proceso de metástasis.
- En el futuro, es posible que la regulación en la expresión de miARN (mediante inhibición o sobreexpresión sintética) nos permita desarrollar nuevos tratamientos para los pacientes con cáncer.

La biología molecular ha influido de manera decisiva en la caracterización de las alteraciones moleculares que subyacen en el proceso de carcinogénesis. Sin embargo, durante muchos años, los estudios se han centrado en el análisis de genes que codifican para proteínas. Los datos más recientes descritos sobre la actividad transcripcional del genoma humano indican que aproximadamente sólo se transcribe la mitad del ADN genómico. Por otro lado, aproximadamente el 95% de los ARN representan ARN no codificantes, mientras que sólo el 1,2% de los transcritos humanos codifican para proteínas.

Los micro-ARN (miARN) representan un grupo de ARN no codificantes de secuencia corta (18-25 nucleótidos) que ejercen importantes funciones reguladoras postranscripcionales. En estudios recientes se ha puesto de manifiesto que la expresión de los miARN se encuentra alterada en cáncer, de manera que la sobreexpresión o la regulación negativa de estas moléculas se asocia de forma específica con el desarrollo de distintos tipos de neoplasias. Parece evidente que a medida que aumenta nuestro conocimiento sobre la biología de este mecanismo de regulación génica, mejorarán nuestras posibilidades para utilizar los miARN como marcadores de diagnóstico, pronóstico y respuesta a fármacos. El desarrollo de los estudios de miARN en diferentes modelos animales nos permitirá establecer las estrategias más adecuadas para poder utilizar estas moléculas como tratamientos futuros.

Biogenia y función de los miARN

Lin-4 fue el primer miARN que se describió y se identificó como un elemento crucial en regular las distintas etapas de los estadios larvarios del nemátodo *Caenorhabditis elegans*¹. Hoy día, se estima que el genoma humano contiene más de 1.000 genes que codifican para miARN, lo que representa aproximadamente el 3% de los genes conocidos². Los genes que codifican para los miARN están localizados en todos los cromosomas, excepto en el cromosoma Y³. Los miARN están muy conservados filogenéticamente y casi la mitad de ellos se localizan en grupos que se transcriben de manera coordinada^{4,5}. Inicialmente, se creyó que la mayoría de los genes que codifican para los miARN estaban localizados en regiones intergénicas³, pero estudios más recientes han demostrado que casi el 70% de los miARN se localizan en unidades de transcripción⁶. La base de datos miRBase del Instituto Sanger (<http://microrna.sanger.ac.uk/>)⁷ representa el registro en el que se incluyen las secuencias de los miARN descritos y, actualmente, se han anotado 695 miARN humanos.

En la figura 1 se muestra la biogenia y los mecanismos de acción de los miARN. Los miARN son transcritos en el núcleo por la ARN polimerasa II, que origina un miARN primario (pri-miARN)^{8,9}. Los pri-miARN forman estructuras secundarias de horquilla que son cortadas por la enzima Drosha ayudada por su cofactor Pasha, y originan el precursor del miARN (pre-miARN). Los pre-miARN son transportados desde el núcleo al citoplasma por la proteína exportina 5¹⁰ y en el citoplasma son procesados a miARN cortos (22 nucleótidos) de doble cadena por la ARNasa de tipo III Dicer^{11,12}. Los miARN maduros se incorporan en los complejos efectores mi-RISC y es entonces cuando se forman los miARN maduros

de cadena sencilla¹³. Mientras una cadena se mantiene incorporada en el complejo RISC (donde ejercerá su función de silenciamiento), la otra cadena se degradará¹⁴. El mecanismo por el cual un miARN ejerce su función depende del grado de complementariedad entre el miARN y la región 3'-UTR de su ARN mensajero (ARNm) diana. Si la complementariedad entre ambas secuencias es completa, el ARNm diana será degradado por RISC. Sin embargo, si el emparejamiento entre las bases no es perfecto, como ocurre con la mayoría de los miARN de mamíferos, se producirá la inhibición de la traducción¹⁵. Un miARN puede tener muchos ARNm diana y cada ARNm puede estar regulado por varios miARN. En estudios bioinformáticos se ha estimado que los miARN pueden regular hasta el 30% de todos los genes humanos¹⁶.

Nuestro desafío para el futuro será dilucidar la función de estos miARN en los procesos fisiológicos y en las distintas enfermedades, e identificar cuáles son los genes diana regulados por cada miARN.

miARN como oncogenes y genes supresores de tumores

En los últimos años se han acumulado numerosas evidencias que han demostrado la implicación de los miARN en el desarrollo de muchas neoplasias, que actúan como oncogenes o genes supresores de tumores. La primera evidencia que implicó a los miARN en el desarrollo de cáncer se derivó de un estudio en leucemia linfática crónica (LLC), en el cual se demostraba que 2 miARN (miR-15a y miR-16a), localizados en la región cromosómica 13q14, estaban infraexpresados en el 68% de los pacientes con LLC¹⁷. Además, estos miARN silenciaban el factor antiapoptótico BCL-2, lo cual indica que la ausencia de expresión de estos miARN en LLC inhibía la apoptosis mediante reactivación de BCL-2¹⁸. En estudios posteriores se ha demostrado que alteraciones en la expresión de miARN pueden detectarse en todo tipo de tumores. Lu et al¹⁹ demostraron que los patrones de expresión global de miARN pueden clasificar los tumores de una forma mucho más precisa que los estudios tradicionales de expresión de ARNm.

La familia de let-7 desempeña un papel crucial en el desarrollo del cáncer de pulmón. Yanaihara et al²⁰ identificaron que su expresión se encontraba reducida en este tumor y la sobreexpresión de let-7 inhibía el crecimiento tumoral²¹ a través de la regulación de los oncogenes Ras y c-Myc²². A diferencia de lo que ocurre con let-7, la expresión del *cluster* miR-17-92 se encuentra sobreexpresado en un gran número de tumores, como glioma, linfoma, NSCLC (del inglés *non-small cell lung cancer*)²³, cáncer de vejiga, colon, etc. La amplificación del *loci* genómico 13q21, en el que se encuentra este *cluster*, provoca la sobreexpresión de los siguientes miARN: miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-20a y miR-92-1. O'Donnell et al demostraron que el factor de transcripción c-Myc regula la expresión de este *cluster* y a su vez 2 miembros de este *cluster* (miR-17-5p y miR-20) regulan la transcripción de c-Myc a través del factor de transcripción E2F1. Por otro lado, BIC/miR-155 fue el primer miARN para el que se demostró una implicación directa causal con el desarrollo del cáncer. Este miARN se encuentra sobreexpresado en un gran número de tumores, principalmente en linfomas, pero además en un modelo de ratón transgénico

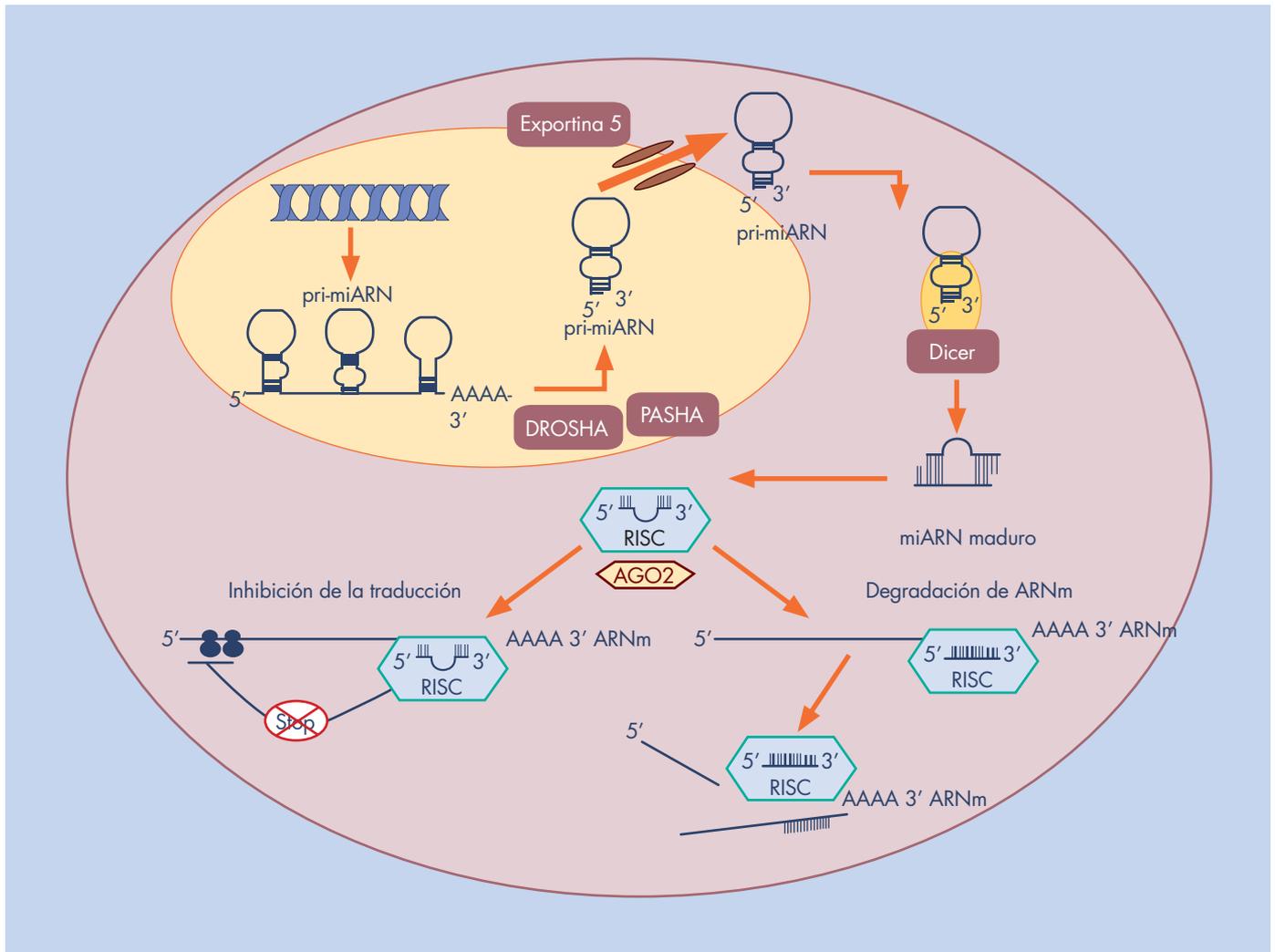


Figura 1. Biogénesis y mecanismo de acción de los micro-ARN (miARN). Los genes de los miARN son transcritos en el núcleo por la ARN polimerasa II para formar los pri-miARN. Estos pri-miARN son procesados por Drosha y Pasha para formar los pre-miARN, que serán transportados al citoplasma por la exportina 5. Posteriormente, la ARNasa tipo III Dicer es capaz de generar un dúplex transitorio de ~ 22-nucleótidos que se asociará al complejo RISC. El miARN maduro se une a la región complementaria de la secuencia diana de ARN mensajero (ARNm) y se iniciará el silenciamiento génico de acuerdo con el grado de complementariedad entre ambas hebras. Si la complementariedad es perfecta, se provocará la degradación del ARNm, mientras que si la complementariedad es imperfecta la unión impedirá la síntesis proteica.

co se demostró que este miARN es suficiente para inducir el desarrollo de linfoma²⁴.

MiR-21 se ha descrito sobreexpresado en la práctica totalidad de los tumores. Estudios in vitro han señalado que desempeña un papel esencial en el control de la proliferación celular y la apoptosis, a través de la inhibición de genes proapoptóticos, como *PTEN*²⁵. Por otro lado, se ha demostrado que los miARN, miR-372 y miR-373, ejercen una función oncogénica en tumores testiculares a través de la inhibición del gen supresor *LATS2*²⁶. Michael et al²⁷ identificaron mediante técnicas de clonaje que la expresión de miR-143 y miR-145 estaba ya reducida en adenomas y estadios iniciales de cáncer colorrectal. Posteriormente, nuestro grupo, utilizando la tecnología de reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real, identificó un subgrupo de miARN cuya expresión estaba alterada tanto en líneas celulares, como en tejidos tumorales en relación con la mucosa normal²⁸.

Hoy por hoy no se conoce con exactitud el mecanismo molecular que subyace en la expresión alterada de los miARN en cáncer. Es posible que múltiples mecanismos contribuyan en la regulación de su expresión, incluidas alteraciones genéticas que puedan afectar al procesamiento y la maduración de los miARN o alteraciones epigenéticas que incluyan metilación de sus regiones promotoras o deacetilación de histonas. Parece claro que el futuro en las investigaciones sobre el papel de los miARN en el proceso tumoral será la identificación de los genes diana regulados por los miARN que se asocian directamente con la enfermedad. En diversos estudios se ha demostrado que las alteraciones en la expresión de los miARN no son simplemente una consecuencia secundaria de la transformación maligna, ya que muchos miARN están implicados en la regulación directa de vías moleculares controladas por genes supresores de tumores u oncogenes (fig. 2).

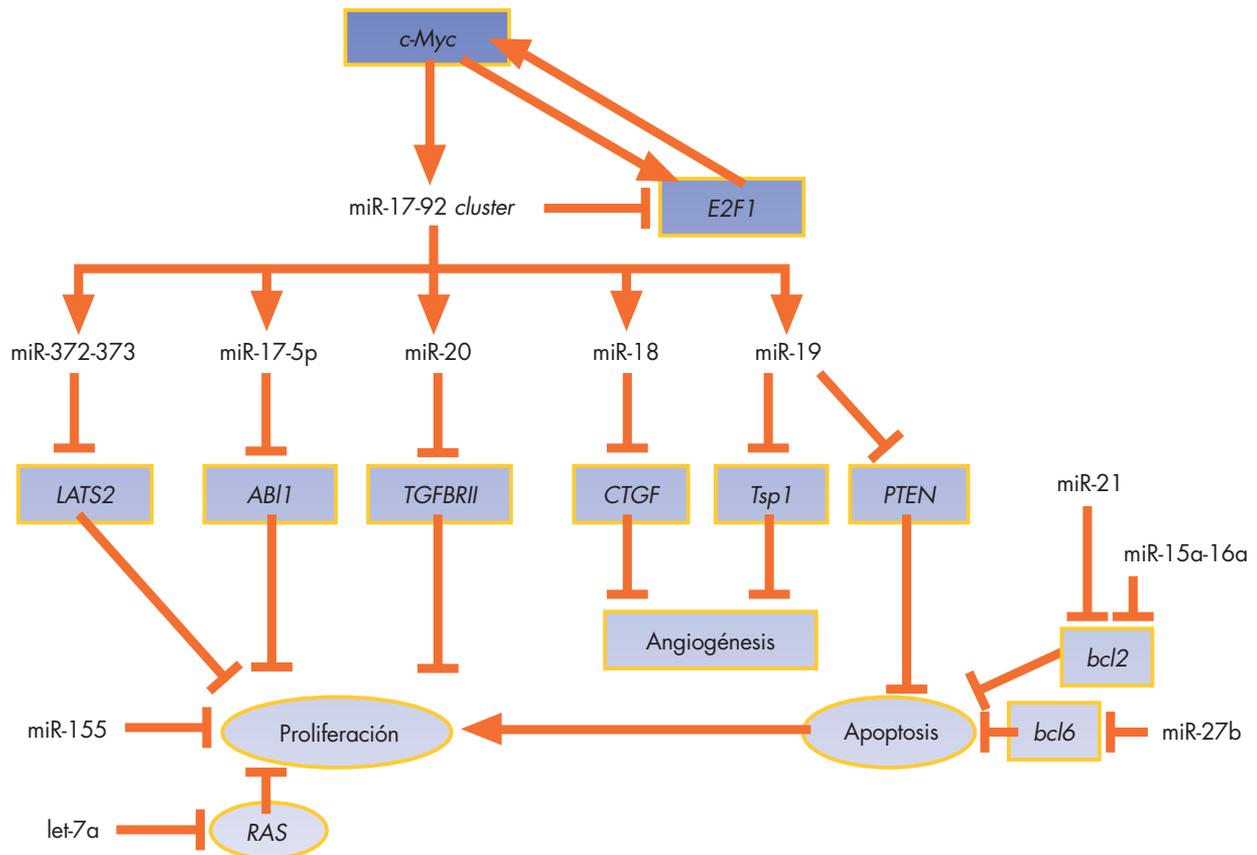


Figura 2. Micro-ARN (miARN) como oncogenes o genes supresores de tumores. La disminución de la expresión de determinados miARN (representados en verde) puede inducir la sobreexpresión de oncogenes (línea roja) y, por tanto, pueden considerarse genes supresores de tumores puesto que su pérdida contribuye a la formación del tumor. Por el contrario, la sobreexpresión de los miARN (representados en rojo) puede disminuir la expresión de genes supresores de tumores (línea verde) y, como consecuencia, se inicia el desarrollo tumoral mediante la estimulación de la proliferación celular, la angiogénesis o reactivando diferentes mecanismos implicados en la carcinogénesis.

Expresión de miARN como factor pronóstico en cáncer

El perfil de expresión de miARN no sólo puede servir para diagnosticar las distintas neoplasias, sino también, y lo que es más importante, su expresión puede resultar muy útil como factor pronóstico. Tras la descripción de la primera alteración de la expresión de miARN en LLC-B, el mismo grupo identificó que la expresión de un grupo de 13 miARN se asociaba con la progresión de la enfermedad²⁹. Posteriormente, el grupo de Yanahaira et al²⁰ demostraron que la expresión reducida de let-7 en cáncer de pulmón no sólo era una característica de la célula tumoral, sino que también esta desregulación se correlacionaba con la supervivencia postoperatoria de los pacientes. Esta correlación se confirmó en otro estudio independiente en el que también se implicó la sobreexpresión de miR-155 como factor predictivo en este tumor³⁰. Además, se ha descrito que el perfil global de expresión de miARN en cáncer de mama se correlaciona con determinadas características patológicas del tumor, como son el estadio, el índice de proliferación o la expresión de receptores hormonales³¹. En cáncer de colon, se demostró que los valores de expresión del miR-31 se encontraban aumentados en relación con el tejido normal y, además,

este incremento se asociaba con el estadio de la enfermedad, lo cual indica que miR-31 puede contribuir tanto a la tumorigenesis como a la adquisición de un fenotipo más agresivo. Otro estudio posterior demostró que en este mismo tumor la sobreexpresión de miR-21 se asociaba con un tiempo menor de supervivencia y con una respuesta menor al tratamiento³². Este microARN también se ha implicado en el pronóstico de cáncer de páncreas, lo cual demuestra que la expresión de miR-21 se asocia con un índice mayor de proliferación Ki67 y la presencia de metástasis hepáticas³³. En leucemia mieloide aguda de cariotipo normal, se ha identificado un grupo de 12 miARN cuya expresión puede distinguir 2 grupos de pacientes con una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad del 11 y el 36%, respectivamente³⁴. En estudios más recientes se ha demostrado una clara implicación de estas moléculas en el desarrollo de metástasis. En un primer estudio, se identificó la sobreexpresión de miR-10b como un elemento clave en el desarrollo de metástasis en cáncer de mama³⁵. Posteriormente, otro grupo identificó a los miARN miR-335 y miR-126 como genes supresores de metástasis en esta enfermedad³⁶. Por otro lado, la identificación de miARN implicados en la regulación de la respuesta a la quimioterapia puede ayudarnos a tratar la enfermedad con tratamientos más individualizados.

Meng et al³⁷ han demostrado que miR-21 y miR-200b aumentan la sensibilidad de las células de colangiocarcinoma a la gemcitabina a través de la regulación de la apoptosis mediada por PTEN y activación de la vía PI3-cinasa. Por otro lado, se ha demostrado que la sobreexpresión ectópica de miR-221 y miR-222 en una línea celular de cáncer de mama induce resistencia al tratamiento con tamoxifeno a través de la inhibición de la proteína reguladora del ciclo celular p27³⁸. Estos resultados indican que los miARN podrían en un futuro considerarse como marcadores de pronóstico y de respuesta al tratamiento.

Conclusiones

Durante muchos años, los estudios moleculares del cáncer se han centrado en el estudio de alteraciones en la secuencia, la estructura génica, el número de copias o la expresión de genes que codifican para proteínas. Sin embargo, hoy por hoy, sabemos que el genoma humano genera un gran número de ARN no codificantes, de los que de muchos de ellos no conocemos su función. Los miARN pertenecen a este grupo de moléculas y se ha demostrado que son capaces de regular la expresión de un gran número de genes que codifican para proteínas. Numerosas evidencias han demostrado un papel causal de los miARN en cáncer y el perfil de expresión de miARN puede contribuir tanto al diagnóstico, como al pronóstico de la enfermedad. La importancia de este mecanismo de regulación génica en oncología se incrementará si somos capaces de considerar a los miARN como dianas terapéuticas potenciales capaces de controlar la progresión de la enfermedad.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993;75:843-54.
- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004;116:281-97.
- Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science*. 2001;294:853-8.
- Mourelatos Z, Dostie J, Paushkin S, Sharma A, Charroux B, Abel L, et al. miRNPs: a novel class of ribonucleoproteins containing numerous microRNAs. *Genes Dev*. 2002;16:720-8.
- Lee Y, Jeon K, Lee JT, Kim S, Kim VN. MicroRNA maturation: stepwise processing and subcellular localization. *Embo J*. 2002;21:4663-70.
- Rodríguez A, Griffiths-Jones S, Ashurst JL, Bradley A. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units. *Genome Res*. 2004;14:1902-10.
- Griffiths-Jones S, Grocock RJ, Van Dongen S, Bateman A, Enright AJ. miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic Acids Res*. 2006;34:D140-4.
- Lee Y, Kim M, Han J, Yeom KH, Lee S, Baek SH, et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *Embo J*. 2004;23:4051-60.
- Zeng Y, Cai X, Cullen BR. Use of RNA polymerase II to transcribe artificial microRNAs. *Methods Enzymol*. 2005;392:371-80.
- Bohnsack MT, Czaplinski K, Gorlich D. Exportin 5 is a RanGTP-dependent dsRNA-binding protein that mediates nuclear export of pre-miRNAs. *Rna*. 2004;10:185-91.
- Hutvagner G, Zamore PD. A microRNA in a multiple-turnover RNAi enzyme complex. *Science*. 2002;297:2056-60.
- Kurihara Y, Watanabe Y. Arabidopsis micro-RNA biogenesis through Dicer-like 1 protein functions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:12753-8.
- Lin SL, Chang D, Ying SY. Asymmetry of intronic pre-miRNA structures in functional RISC assembly. *Gene*. 2005;356:32-8.
- Gregory RI, Chendrimada TP, Cooch N, Shiekhattar R. Human RISC couples microRNA biogenesis and posttranscriptional gene silencing. *Cell*. 2005;123:631-40.
- Hutvagner G. Small RNA asymmetry in RNAi: function in RISC assembly and gene regulation. *FEBS Lett*. 2005;579:5850-7.
- Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell*. 2005;120:15-20.
- 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;99:15524-9.
- Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, Iorio MV, Ferracin M, Shimizu M, et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:13944-9.
- Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*. 2005;435:834-8.
- Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, Seike M, Kumamoto K, Yi M, et al. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell*. 2006;9:189-98.
- Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K, Tomida S, Osada H, Endoh H, et al. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer Res*. 2004;64:3753-6.
- Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, Byrom M, Jarvis R, Cheng A, et al. RAS is regulated by the let-7 microRNA family. *Cell*. 2005;120:635-47.
- Hayashita Y, Osada H, Tatematsu Y, Yamada H, Yanagisawa K, Tomida S, et al. A polycistronic microRNA cluster, miR-17-92, is overexpressed in human lung cancers and enhances cell proliferation. *Cancer Res*. 2005;65:9628-32.
- Costinean S, Zanesi N, Pekarsky Y, Tili E, Volinia S, Heerema N, et al. Pre-B cell proliferation and lymphoblastic leukemia/high-grade lymphoma in E(mu)-miR155 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:7024-9.
- Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, Ghoshal K, Jacob ST, Patel T, et al. MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer. *Gastroenterology*. 2007;133:647-58.
- Voorhoeve PM, le Sage C, Schrier M, Gillis AJ, Stoop H, Nagel R, et al. A Genetic Screen Implicates miRNA-372 and miRNA-373 As Oncogenes in Testicular Germ Cell Tumors. *Cell*. 2006;124:1169-81.
- Michael MZ, SM OC, Van Holst Pellekaan NG, Young GP, James RJ. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. *Mol Cancer Res*. 2003;1:882-91.
- Bandrés E, Cubedo E, Agirre X, Malumbres R, Zárate R, Ramirez N, et al. Identification by Real-time PCR of 13 mature microRNAs differentially expressed in colorectal cancer and non-tumoral tissues. *Mol Cancer*. 2006;5:29.
- Calin GA, Ferracin M, Cimmino A, Di Leva G, Shimizu M, Wojcik SW, et al. A microRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2005;353:1793-801.
- Martin MM, Lee EJ, Buckenberger JA, Schmittgen TD, Elton TS. MicroRNA-155 regulates human angiotensin II type 1 receptor expression in fibroblasts. *J Biol Chem*. 2006;281:18277-84.
- Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, Veronese A, Spizzo R, Sabbioni S, et al. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Res*. 2005;65:7065-70.
- 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;299:425-36.
- Roldo C, Missiaglia E, Hagan JP, Falconi M, Capelli P, Bersani S, et al. MicroRNA expression abnormalities in pancreatic endocrine and acinar tumors are associated with distinctive pathologic features and clinical behavior. *J Clin Oncol*. 2006;24:4677-84.
- Marcucci G, Radmacher MD, Maharry K, Mrózek K, Ruppert AS, Paschka P, et al. MicroRNA expression in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1919-28.
- Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. *Nature*. 2007;449:682-8.
- Tavazoie SF, Alarcón C, Oskarsson T, Padua D, Wang Q, Bos PD, et al. Endogenous human microRNAs that suppress breast cancer metastasis. *Nature*. 2008;451:147-52.
- Meng F, Henson R, Lang M, Wehbe H, Maheshwari S, Mendell JT, et al. Involvement of human micro-RNA in growth and response to chemotherapy in human cholangiocarcinoma cell lines. *Gastroenterology*. 2006;130:2113-29.
- Miller TE, Ghoshal K, Ramaswamy B, Roy S, Datta J, Shapiro CL, et al. MicroRNA-221/222 confers tamoxifen resistance in breast cancer by targeting p27(Kip1). *J Biol Chem*. 2008;283:29897-903.

Bibliografía recomendada

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;99:15524-9.

*Se trata del primer trabajo en el que se describe una asociación
entre miARN y cáncer. Los autores identifican la región 13q14,
como una región que se pierde en la mitad de los pacientes con
leucemia linfática crónica, y en la cual se localizan los miARN
miR15 y miR16.*

Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, et al.
MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature.*
2005;435:834-8.

*Se trata del primer estudio de expresión global de miARN en
un gran número de muestras tumorales, en el que se demuestra
que la expresión de miARN clasifica las distintas neoplasias de
acuerdo a su origen.*

Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis
initiated by microRNA-10b in breast cancer. *Nature.* 2007;449:682-8.

*En este trabajo se identifica que el factor de transcripción Twist-1
regula la sobreexpresión de miR-10b en células de cáncer de mama
metastásico e induce la migración y la capacidad invasiva de las
células. miR-10b inhibe la traducción del gen homeobox 10 y
de manera indirecta provoca la expresión del gen prometastásico
RHO-C. Además los valores de miR-10b en muestras clínicas se
correlaciona con la progresión de la enfermedad.*

**Marcucci G, Radmacher MD, Maharry K, Mrózek K, Ruppert AS,
Paschka P, et al.** MicroRNA expression in cytogenetically normal acute
myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2008;358:1919-28.

*En este trabajo se identifica un grupo de 9 miARN cuya expresión
se asocia con el pronóstico de la enfermedad en una serie de 64
pacientes con leucemia mieloide aguda de cariotipo normal. Esta
asociación se validó en una segunda serie de 55 pacientes, incluso
después del análisis multivariante que se ajusta de acuerdo a las
mutaciones de FLT3. Mediante la utilización de microarrays de
expresión, los autores identificaron que la expresión de la familia de
miR-181 se correlacionaba inversamente con la expresión de genes
implicados en las vías de ejecución de la inmunidad innata.*