

ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Desregulación de microARN específicos en la progresión del cáncer de páncreas



Luis Tume<sup>a,\*</sup> y Ruth Aquino-Ordinola<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Laboratorio de Biología Molecular y Bioinformática, Laboratorios de Investigación y Desarrollo, Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

<sup>b</sup> Laboratorio de Biología Molecular, Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional de Tumbes, Tumbes, Perú

Recibido el 6 de abril de 2015; aceptado el 5 de mayo de 2015

Disponible en Internet el 10 de septiembre de 2015

### PALABRAS CLAVE

MicroARN;  
Desregulación;  
Diagnóstico;  
Cáncer de páncreas

### KEYWORDS

MicroRNAs;  
Dysregulation;  
Diagnosis;  
Pancreatic cancer

**Resumen** El cáncer de páncreas es una de las enfermedades más devastadoras en todo el mundo, especialmente en los países desarrollados. Ninguna de las actuales tecnologías médicas ha mostrado ser eficaz en la detección temprana para la reducción de la morbilidad asociada a esta enfermedad. Recientemente, los microARN (miARN) han sido involucrados en la patogenia del cáncer, en la apoptosis y en el crecimiento celular, lo cual sugiere su posible función como supresores de tumores u oncogenes. Por lo tanto, se requiere una mejor comprensión de la base molecular de los miARN en el cáncer de páncreas para la identificación de nuevas dianas terapéuticas. En la presente revisión, examinamos investigaciones recientes sobre la desregulación de miARN en el cáncer de páncreas, ya sea por regulación a la baja (miR-96, miR-216, miR-100, miR-183, miR-494, miR-491-4p, miR-217, miR-150, miR-218, miR-145 y miR-23) o por sobreexpresión (miR-21, miR-155, miR-191, miR-182 y miR-194 y miR-371). Además, proponemos que, en el futuro, estos miARN podrían utilizarse en el diagnóstico temprano para un tratamiento más efectivo de esta enfermedad.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Dysregulation of specific microRNAs in pancreatic cancer progression

**Abstract** Pancreatic cancer is one of the most devastating diseases worldwide, especially in developed countries. None of the current medical technologies has shown to be effective in early detection for the reduction of mortality/morbidity associated with this disease. Recently, microRNAs have been implicated in cancer pathogenesis, apoptosis, and cell growth, which suggests their possible function as tumour or oncogene suppressors. Thus, a better understanding of the molecular basis of pancreatic cancer microRNAs (miR)

\* Autor para correspondencia: Av. Honorio Delgado, 430. San Martín de Porres, Lima 31, Perú. Tel.: +51-73-985985761.

Correo electrónico: [luisferscr@gmail.com](mailto:luisferscr@gmail.com) (L. Tume).

is required for the identification of new therapeutic targets. In this review, a discussion is presented on recent research on microRNAs dysregulation in pancreatic cancer, either by downregulation (miR-96, miR-216, miR-100, miR-183, miR-494, miR-491-4p, miR-217, miR-150, miR-218, miR-145 and miR-23) or upregulation (miR-21, miR-155, miR-191, miR-182 and miR-194 and miR-371). Moreover, it is proposed that, in the future, these microRNAs could be used in early diagnosis for a more effective treatment of this disease.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El cáncer de páncreas es el noveno cáncer más frecuente y presenta una tasa de supervivencia a 5 años inferior al 10%<sup>1-5</sup>. Este tipo de cáncer tiene un mal pronóstico debido al diagnóstico tardío y al uso de tratamientos multimodales ineficaces<sup>1,2</sup>. Este mal pronóstico se ha atribuido a la desregulación de unas secuencias cortas de ARN de aproximadamente 19-21 nucleótidos de longitud, llamados microARN (miARN), los cuales regulan la expresión de proteínas clave que intervienen en diversos procesos celulares<sup>3,4</sup>.

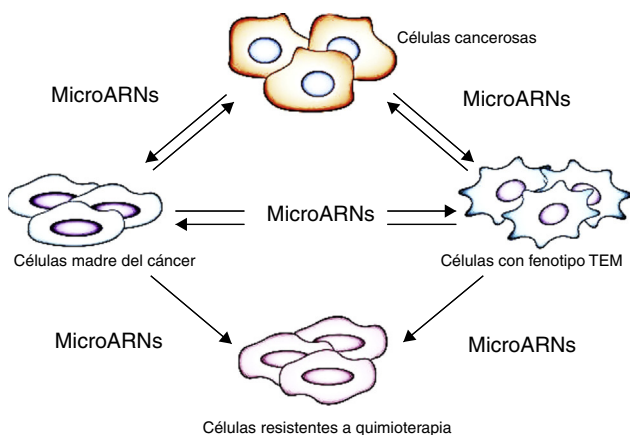
Los miARN regulan la expresión de genes de interés en forma dependiente de una secuencia muy específica. Los miARN regulan los niveles de expresión en sitios de unión como la región no traducida denominada UTR del extremo 3' del ARN mensajero<sup>5</sup>. En muchos estudios los miARN se han validado para mostrar una alteración generalizada de la función en muchos tipos de cáncer. Existen miARN oncogénicos que pueden estar implicados en redes epigenéticas involucradas en esta enfermedad; sobre todo se ha destacado su papel en la resistencia a los medicamentos quimioterapéuticos, así como en la transición fenotípica epitelial-mesenquimatosa (proceso que se presenta en la metástasis)<sup>6</sup> (fig. 1). Por ejemplo, hay miARN específicos (miR-21, miR-155 y miR-200) identificados tanto en tejidos

pancreáticos como en sangre en pacientes con cáncer, mientras que otros son responsables de cambios de expresión de genes supresores de tumores, genes de proteínas de reparación del ADN, del ciclo celular y de la invasión celular<sup>5,6</sup>.

En los últimos años se ha puesto de manifiesto que las opciones terapéuticas actuales para el cáncer de páncreas no son adecuadas y no satisfacen los criterios de curación. Aunque en la última década la investigación ha mostrado nuevas opciones terapéuticas muy interesantes y prometedoras para estos pacientes mediante diferentes enfoques, el éxito clínico solo ha sido menor<sup>6</sup>. Por lo tanto, persiste una necesidad urgente de nuevos enfoques que aborden la detección temprana así como nuevas opciones terapéuticas en el cáncer de páncreas. En la presente revisión analizamos el papel que desempeñan miARN específicos en la progresión de la enfermedad y proponemos que estos podrían ser utilizados para la aplicación de nuevas terapias, así como en el diagnóstico temprano para un tratamiento más efectivo.

## MicroARN y su relación con el cáncer

Los miARN son pequeñas secuencias de ARN de aproximadamente 19-25 nucleótidos de longitud que funcionan como reguladores de la expresión de genes por medio de un mecanismo preservado en el transcurso de la evolución de los metazoos, plantas, virus y bacterias, sobre todo a nivel transcripcional y postranscripcional<sup>7</sup>. Los miARN regulan en última instancia la expresión de genes de interés que participan en procesos reguladores críticos que, al ser atrofiados, conducen al cáncer. En el páncreas, los niveles elevados de expresión de ciertos miARN son indicativos de la gravedad de la enfermedad. En la actualidad, las funciones críticas de los miARN se han establecido en la regulación del sistema inmunitario, en la proliferación, la diferenciación y el desarrollo celular, en el ciclo celular y en el cáncer. Los miARN desempeñan un papel esencial en la actividad maligna, ya sea como supresores de tumores o como oncogenes. Así, el descubrimiento de nuevos miARN probablemente cambiará el panorama de la genética y la epigenética del cáncer, la cual incluso desempeña un papel sumamente importante en las células madre del cáncer. Perfiles significativamente diferentes de miARN se pueden asignar a varios tipos de tumores y en diferentes etapas como "firmas" fenotípicas que podrían utilizarse en el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento<sup>8</sup>. En este marco, varios estudios recientes han



**Figura 1** Presencia de microARN en los procesos de diferenciación de un fenotipo a otro en el cáncer. TEM: transición epitelial-mesenquimatosa.

revelado que los miARN son detectables en forma estable en líquidos corporales como el plasma/suero y la orina<sup>9</sup>.

### MicroARN regulados a la baja en el cáncer de páncreas

#### MicroARN-96

En experimentos con líneas celulares, la sobreexpresión de miR-96 normalmente inhibe la proliferación, migración e invasión celular. Por lo tanto, la regulación a la baja del miR-96 en el cáncer de páncreas es sumamente notoria también en experimentos *in vivo*. Tanaka et al.<sup>10</sup> reportaron el importante papel de miR-96 a través de la sobreexpresión de la oncoproteína del sitio de integración viral ecotrópica (EVI1). El EVI1, normalmente ausente en el conducto pancreático, es un marcador bien difundido a través del espectro de precursores del adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC), y actúa sobreexpresando la expresión de KRAS (participa en las vías de señalización celular, el crecimiento de las células y la apoptosis) a través de la supresión de miR-96, un potente supresor de KRAS. Yu et al.<sup>11</sup> indujeron la expresión ectópica de miR-96 a través de un precursor de miARN sintético, inhibiendo así a KRAS, regulando la señalización mediada por Akt y activando la apoptosis. El análisis del potencial de los sitios diana de los miARN, utilizando los algoritmos de predicción miRanda, TargetScan'and PicTar, mostró que, efectivamente, miR-96 se dirige a la región no traducida del extremo 3' (3' UTR) del ARN mensajero de la cinasa NUAK1, una proteína que funciona como oncogén en las células de cáncer de pulmón, mama, cerebro y que se encuentra especialmente sobreexpresada en el cáncer pancreático<sup>12</sup>. Además, otra expresión aberrante que es blanco del miR-96 en el cáncer de páncreas es el canal de potasio relacionado con el éter "a-go-go" humano (HERG1). El silenciamiento de HERG1 inhibe de forma prolonga la capacidad oncogénica *in vitro*, así como la metástasis en líneas celulares de ratón<sup>13</sup>.

Existe una estrecha relación entre miR-96-5p/-182-5p y GPC1 (Glipican-1), el cual inactiva el punto de control G1/S y promueve la replicación del ADN. La expresión de miR-96-5p/-182-5p presenta una en relación baja/alta en los carcinomas pancreáticos, especialmente en los pacientes con poca esperanza de vida. En experimentos con transfección de un miR-96-5p en líneas de células de cáncer de páncreas panc-1 y BxPC-3 se observa una activación del punto de control G0/G1 y un incremento en la tasa de apoptosis de células malignas<sup>14</sup>.

#### MicroARN-216

En tejidos de cáncer de páncreas es frecuente encontrar miR-216 expresado conjuntamente con miR-217<sup>15</sup>. Así, miR-216a se encuentra significativamente regulado a la baja en varios tipos de cáncer, y existe evidencia de que silencia oncogenes clave en el proceso de metástasis. Los análisis bioinformáticos y los ensayos de genes reporteros luciferasa han mostrado que la cinasa Janus 2 (JAK2) es un blanco directo de miR-216. Además, el transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3) también es regulado a la baja por miR-216a, en tanto que la introducción de pequeñas cadenas de anti-miR-216a tiene el efecto contrario.

Varios experimentos han mostrado que el tratamiento con miR-216a en líneas de cáncer pancreático inhibe notablemente el crecimiento celular y promueve la apoptosis de células malignas<sup>16</sup>.

#### MicroARN-100

En el cáncer pancreático, la transfección con un vector lentiviral que contiene un análogo de miR-100 (lv-miR-100) es capaz de sobreexpresar la expresión endógena de miR-100, inhibiendo la proliferación celular e incrementando la sensibilidad a ciertos medicamentos antineoplásicos como cisplatino. La sobreexpresión de miR-100 conduce a una inhibición significativa de la formación de tumores pancreáticos *in vitro*. El fundamento de esta capacidad antineoplásica radica en que se silencia el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 3 (FGFR3) y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1); un efecto similar ocurre cuando se elimina el gen *FGFR3*<sup>17-19</sup>.

#### MicroARN-183

En los tejidos y líneas celulares de PDAC se observa baja expresión de miR-183<sup>20</sup>, que regulado a la baja se relaciona estrechamente con el grado de los tumores, la metástasis y el potencial de cambio de fenotipo de epitelial a mesenquimatoso, así como con la etapa TNM: tumor primario (T); si las células cancerosas se han diseminado a los ganglios linfáticos cercanos (regionales) (N), y si ha ocurrido metástasis (M). Zhou et al.<sup>21</sup> revelaron que la expresión de Bmi-1 (sitio de integración proviral 1 común en el virus de leucemia murina de Moloney) se correlacionó inversamente con miR-183. Tras el silenciamiento de Bmi-1 o la sobreexpresión de miR-183, los niveles de expresión de las ciclinas D1 y de las cinasas dependientes de ciclina (CDK) 2 y CDK4 disminuyeron. Los miembros de la familia miR-183, ya sea individualmente o en agrupamientos (*clusters*), pueden utilizarse para el pronóstico de esta enfermedad y como futuras terapias antineoplásicas menos invasivas<sup>22</sup>.

#### MicroARN-494

Estudios recientes indican que la desregulación de la  $\beta$ -catenina y el activador transcripcional FOXM1 median la oncogénesis, pero los mecanismos mediante los cuales estas proteínas son desreguladas no están claros. Li et al.<sup>23</sup> identificaron que miR-494 actúa como regulador negativo de los niveles de FOXM1 en células de PDAC, y también encontraron que los niveles de este miARN fueron más bajos en muestras de PDAC en relación con tejidos no tumorales. La pérdida de respuesta de las células de PDAC al factor de crecimiento transformante  $\beta$  se debe a la deficiencia de SMAD4 y a la expresión reducida de miR-494. La expresión de miR-494 en el PDAC produce los mismos efectos que si se redujera la expresión de FOXM1 o se bloqueara la translocación nuclear de la  $\beta$ -catenina, reduciendo la proliferación, migración e invasión celular; asimismo, incrementa la sensibilidad a gemcitabina. Además, la reducción de la expresión de miR-494 se ha correlacionado de forma consistente con la metástasis de PDAC y con una drástica reducción de los tiempos de supervivencia de los pacientes.

### MicroARN491-5p

Se ha evidenciado que varios miARN regulan el supresor tumoral p53<sup>24</sup>, un gen mutado con frecuencia en la mayoría de los tipos de cáncer<sup>25</sup>. MiR491-5p muestra un nivel de expresión significativamente elevado en el tejido pancreático sin enfermedades, y la diferencia es notoriamente drástica cuando dichos tejidos entran en proceso de carcinogénesis. Con la ayuda de programas bioinformáticos de identificación de genes diana de este miARN, se ha podido dilucidar que tanto Bcl-XL (inhibidora apoptótica) como p53 contienen sitios que reconocen miR-491-5p en sus regiones no traducidas del ARN mensajero 3' (UTRs)<sup>24,25</sup>. La expresión elevada de miR-491-5p en líneas de células de cáncer de páncreas (p. ej., SW1990) inhibe de manera efectiva los niveles elevados de proliferación celular. Además, miR491-5p también inhibe de manera notoria vías de señalización mitogénicas como STAT3 y PI-3K/Akt, pero no Ras/MAPK<sup>26</sup>.

### MicroARN-217

Este miARN es regulado a la baja en pacientes con pancreatitis crónica y cáncer de páncreas, así como en células de pacientes tratados con TGF- $\beta$ 1. El miR-217 se correlaciona negativamente con su blanco SIRT1. Además, ya sea por expresión ectópica de miR-217 o por inhibición de SIRT1, sorprendentemente se produce una inducción a una transición fenotípica de mesenquimatoso a epitelial (un fenómeno contrario ocurre en la metástasis). Se presume que la transición epitelial-mesenquimatoso (TEM) es una respuesta inducida por la inflamación que puede desempeñar un papel central en la oncogénesis tanto de tejidos de cáncer de páncreas como de pancreatitis crónica. Información clínica obtenida de algunos pacientes con pancreatitis crónica demuestra que la regulación a la baja de miR-217 se correlaciona de forma positiva con el último estado tumoral, la invasión linfática, la infiltración vascular y la metástasis a distancia<sup>27,28</sup>. Además, en las neoplasias mucinosas papilares intraductales (IPMN) la desregulación de este miARN es precursora de la transformación de lesiones quísticas en lesiones pancreáticas a través de los mismos mecanismos, acompañado por otros miARN (miR-138, miR-195, miR-204, miR-216a, miR-217, miR-218, miR-802, miR-155, miR-214, miR-26a, miR-30b, miR-31, y miR-125) en esta afección<sup>29</sup>.

### MicroARN-150

La familia del miR-150 conforma un grupo de nuevos supresores de tumores que promueven notoriamente la apoptosis en el cáncer de páncreas<sup>30</sup>. Además, la expresión de los miembros de esta familia (miR-150, miR-150\*, miR-150-5p) son regulados a la baja en la mayoría de los casos de tumores, lo que sugiere que su restauración terapéutica puede servir como estrategia para tratar el cáncer pancreático en etapas tempranas y finales. Arora et al.<sup>31</sup> desarrollaron un sistema de liberación de miR-150 basado en nanopartículas y ensayado eficientemente *in vitro*. Por otra parte, la expresión del miR-150\* produce una disminución de la expresión del oncogén c-Myb<sup>32</sup>.

### MicroARN-218

Previamente, He et al.<sup>33</sup> establecieron una estrategia de evaluación para encontrar miARN relacionados con la

metástasis linfática del cáncer de páncreas y exploraron los genes diana de varios miARN. Estos investigadores encontraron, con análisis de micromatrices, 4 miARN (miR-663, miR-145, miR-218 y let-7) relacionados con el fenómeno de la metástasis. De este grupo, el miR-218 se encontraba significativamente regulado a la baja en la línea celular BxPC-3-LN. Hay pacientes con metástasis a ganglios linfáticos que efectivamente muestran una baja expresión de miR-218, en comparación con pacientes sin este tipo de metástasis. Además, los miR-218 son sumamente importantes debido a que suprimen la expresión de ROBO1 (una proteína expresada en el cáncer) uniéndose a una región muy específica del ARN mensajero en el extremo 3'UTR (sitios 971-978 de toda la longitud del ARN mensajero)<sup>34,35</sup>.

### MicroARN-145

La expresión de miR-145 se ha correlacionado inversamente con la expresión de la mucina 13 (MUC13) en el cáncer pancreático y otros tipos de cáncer. miR-145 se encuentra presente de forma predominante en tejidos de páncreas normales y en lesiones precursoras de PDAC denominadas PanIN I y, con el desarrollo de la enfermedad, su expresión se va suprimiendo de forma progresiva. Notablemente, la transfección de miR-145 inhibe la proliferación y la invasión celular, y mejora la sensibilidad a la gemcitabina. Este miARN produce una reducción de HER2, P-AKT, PAK1 y un incremento de p53<sup>36</sup>.

### MicroARN-23b, 23a

El cáncer de páncreas exhibe un nivel más alto de autofagia que otros tipos de cáncer, lo cual puede estar correlacionado con su ausencia de respuesta a los tratamientos convencionales para su eliminación. En este marco, miR-23b resulta ser un potente inhibidor de la autofagia dirigiéndose hacia la región 3'UTR del el gen relacionado con la autofagia (ATG12); de este modo, la disminución de los niveles de autofagia promueve efectivamente la muerte de las células cancerosas sometidas al tratamiento<sup>37,38</sup>. Listing et al.<sup>39</sup> distinguieron, en líneas celulares de PDAC, que miR-23a y/o miR-24 median el silenciamiento de la expresión de los genes *FZD5*, *HNF1B* y/o *TMEM92*.

## MicroARN sobrerregulados en el cáncer de páncreas

### MicroARN-21

Evidencia creciente revela la elevada expresión de miR-21 en varios tipos de cáncer<sup>40</sup>. Donahue et al.<sup>41</sup> estudiaron la respuesta de células de cáncer de páncreas resistentes a gemcitabina o a 5-fluorouracilo (5-FU), y encontraron que, efectivamente, miR-21 se encuentra fuertemente expresado en el 75% de los tumores. Los altos niveles del miR-21 se correlacionan significativamente con la disminución de la supervivencia y la invasión a ganglios linfáticos, lo que sugiere que es uno de los principales mediadores de la oncogénesis<sup>42</sup>. Este miARN, junto con miR-483-3p, ha sido de mucha utilidad para discriminar entre tejidos pancreáticos normales y cancerosos<sup>43,44</sup>.



### MicroARN-155

Actúa como inhibidor de la expresión de la proteína supresora de la señalización de citocinas 1 (SOCS1), la cual es sobrerregulada cuando se inhibe miR-155 y regulada a la baja cuando se incrementa miR-155. Se debe tener en cuenta que la expresión del transductor de la señal P y activador de la transcripción 3 STAT3 se encuentra estrechamente sincronizada con miR-155<sup>45,46</sup>.

### MicroARN-191

Desempeña una función prooncogénica en el cáncer de páncreas y es expresado anormalmente por los tejidos cancerosos. Regula importantes procesos celulares, como la proliferación, la diferenciación, la migración y la apoptosis, y tiene como blanco importantes factores de transcripción, remodeladores de la cromática y genes asociados al ciclo celular<sup>47</sup>. A escala molecular, la predicción bioinformática y el análisis de expresión de proteínas sugieren que miR-191 puede inhibir los niveles de proteína del sistema ubiquitina-proteosoma (UPS), el cual desempeña un papel importante en la supresión de la proliferación celular y el crecimiento de las proteínas involucradas en el desarrollo celular<sup>48</sup>. Además, existe una correlación sumamente importante entre el mecanismo del factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1) y la expresión de miR-191 en los tumores pancreáticos<sup>49</sup>.

### MicroARN-182

Es sobreexpresado por varios tumores y se asocia a características clínicas adversas. Los niveles circulantes de miR-182 en el cáncer de páncreas son más altos que en los pacientes con pancreatitis crónica. El índice diagnóstico con el miR-182 circulante, ya sea de manera libre o contenido en exosomas (vesículas extracelulares que contienen material para la comunicación celular), es más alto en que con el antígeno carbohidrato CA 19-9, normalmente utilizado para la detección del cáncer. No obstante, se debe tener en cuenta que la combinación de ambos marcadores genera una sensibilidad del 84.68% y una especificidad del 86.77%<sup>50</sup>.

### MicroARN-194

La cantidad de miR-194 en el suero de pacientes con PDAC es mucho mayor que en los pacientes con adenocarcinoma duodenal, lo cual indica que podría ser sumamente útil para el diagnóstico y descartar carcinomas dependiendo de su ubicación. El miR-194 tiene una sensibilidad del 54.3% y una especificidad del 57.5% para discriminar pacientes con PDAC de aquellos sin ningún tipo de cáncer. A pesar de estos bajos niveles de resultados, si se combina con miR-192, la sensibilidad se incrementa al 84% y la especificidad al 75%. La expresión ectópica de miR-194 en la línea celular PANC-1 mejora la proliferación, la migración y la formación de colonias, lo cual a su vez se relaciona con la disminución de proteínas supresoras tumorales como DACH1<sup>51</sup>.

### MicroARN-371

Dos miARN que pertenecen a esta familia, miR-371-5p y miR-371a-3p, se encuentran sobrerregulados en los tejidos. Cabe señalar que 3p se refiere a la cadena codificante del miARN y 5p a la cadena no codificante, las cuales maduran para convertirse en miARN y ejercen su función de silenciamiento de genes<sup>52</sup>. Los pacientes con altos niveles de expresión de miR-371-5p experimentan una supervivencia más corta que aquellos en que los niveles son bajos. Los ensayos *in vitro* muestran que la sobreexpresión de miR-371-5p genera un incremento en el crecimiento descontrolado de las células, fenómeno asociado a una baja regulación del inhibidor del crecimiento 1 (ING1). Esto se debe a que el ING1, a su vez, inhibe la expresión de miR-371-5p en la región promotora<sup>53</sup>. Por lo tanto, miR-371-5p puede ponerse a prueba como un nuevo factor pronóstico y para aplicaciones terapéuticas futuras.

### Conclusión

El cáncer de páncreas, como una enfermedad maligna muy agresiva, presenta varios miARN desregulados que, a su vez, indican la desregulación de ciertas proteínas involucradas en el desarrollo normal de las células, lo cual se traduce en un mal pronóstico para los pacientes. En condiciones normales, estos miARN regulan la expresión de múltiples genes con alta eficiencia y especificidad, ya sean oncogenes o genes oncosupresores. La regulación anormal de genes "blanco" de los miARN es responsable de que los tejidos de los tumores del cáncer de páncreas muestren resistencia a terapias convencionales como la quimioterapia. El cáncer de páncreas muestra un patrón de miARN regulados a la baja y sobrerregulados que podrían utilizarse en el diagnóstico temprano y como blanco para los tratamientos antineoplásicos.

### Financiamiento

Los autores no recibieron ningún financiamiento para realizar este manuscrito.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Referencias

1. Chitkara D, Mittal A, Mahato RI. miRNAs in pancreatic cancer: Therapeutic potential, delivery challenges and strategies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015;81:34–52.
2. Hasegawa S, Eguchi H, Nagano H, et al. MicroRNA-1246 expression associated with CCNG2-mediated chemoresistance and stemness in pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2014;111:1572–80.
3. Güngör C, Hofmann BT, Wolters-Eisfeld G, et al. Pancreatic cancer. *Br J Pharmacol.* 2014;171:849–58.
4. Partensky C. Toward a better understanding of pancreatic ductal adenocarcinoma: glimmers of hope? *Pancreas.* 2013;42(5):729–39.
5. Zhou H, Rigoutsos I. MiR-103a-3p targets the 5' UTR of GPRC5A in pancreatic cells. *RNA.* 2014;20(9):1431–9.

6. Tang YT, Xu XH, Yang XD, et al. Role of non-coding RNAs in pancreatic cancer: the bane of the microworld. *World J Gastroenterol.* 2014;20:9405–17.
7. Mardin WA, Mees ST. MicroRNAs: novel diagnostic and therapeutic tools for pancreatic ductal adenocarcinoma? *Ann Surg Oncol.* 2009;16:3183–9.
8. Ahmad J, Hasnain SE, Siddiqui MA, et al. MicroRNA in carcinogenesis and cancer diagnostics: a new paradigm. *Indian J Med Res.* 2013;137:680–94.
9. Takasaki S. Roles of MicroRNAs in Cancers and Development. *Methods Mol Biol.* 2015;1218:375–413.
10. Tanaka M, Suzuki HI, Shibahara J, et al. EVI1 oncogene promotes KRAS pathway through suppression of microRNA-96 in pancreatic carcinogenesis. *Oncogene.* 2014;33:2454–63.
11. Yu S, Lu Z, Liu C, et al. miRNA-96 suppresses KRAS and functions as a tumor suppressor gene in pancreatic cancer. *Cancer Res.* 2010;70:6015–25.
12. Huang X, Lv W, Zhang JH, et al. miR 96 functions as a tumor suppressor gene by targeting NUA1 in pancreatic cancer. *Int J Mol Med.* 2014;34:1599–605.
13. Feng J, Yu J, Pan X, et al. HERG1 functions as an oncogene in pancreatic cancer and is downregulated by miR-96. *Oncotarget.* 2014;5:5832–44.
14. Li C, Du X, Tai S, et al. GPC1 regulated by miR-96-5p, rather than miR-182-5p, in inhibition of pancreatic carcinoma cell proliferation. *Int J Mol Sci.* 2014;15:6314–27.
15. Szafranska AE, Davison TS, John J, et al. MicroRNA expression alterations are linked to tumorigenesis and non-neoplastic processes in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncogene.* 2007;26:4442–52.
16. Wang S, Chen X, Tang M. MicroRNA-216a inhibits pancreatic cancer by directly targeting Janus kinase 2. *Oncol Rep.* 2014;32:2824–30.
17. Li Z, Li X, Yu C, et al. MicroRNA-100 regulates pancreatic cancer cells growth and sensitivity to chemotherapy through targeting FGFR3. *Tumour Biol.* 2014;35:11751–9.
18. Huang JS, Egger ME, Grizzle WE, et al. MicroRNA-100 regulates IGF1-receptor expression in metastatic pancreatic cancer cells. *Biotech Histochem.* 2013;88:397–402.
19. Panarelli NC, Chen YT, Zhou XK, et al. MicroRNA expression aids the preoperative diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas.* 2012;41:685–90.
20. Steele CW, Oien KA, McKay CJ, et al. Clinical potential of microRNAs in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas.* 2011;40:1165–71.
21. Zhou L, Zhang WG, Wang DS, et al. MicroRNA-183 is involved in cell proliferation, survival and poor prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma by regulating Bmi-1. *Oncol Rep.* 2014;32:1734–40.
22. Zhang QH, Sun HM, Zheng RZ, et al. Meta-analysis of microRNA-183 family expression in human cancer studies comparing cancer tissues with noncancerous tissues. *Gene.* 2013;527:26–32.
23. Li L, Li Z, Kong X, et al. Down-regulation of microRNA-494 via loss of SMAD4 increases FOXM1 and  $\beta$ -catenin signaling in pancreatic ductal adenocarcinoma cells. *Gastroenterology.* 2014;147:485–97.
24. Li XL, Jones MF, Subramanian M, et al. Mutant p53 exerts oncogenic effects through microRNAs and their target gene networks. *FEBS Lett.* 2014;588:2610–5.
25. Bisio A, De Sanctis V, Del Vecovo V, et al. Identification of new p53 target microRNAs by bioinformatics and functional analysis. *BMC Cancer.* 2013;13:552.
26. Guo R, Wang Y, Shi WY, et al. MicroRNA miR-491-5p targeting both TP53 and Bcl-XL induces cell apoptosis in SW1990 pancreatic cancer cells through mitochondria mediated pathway. *Molecules.* 2012;17:14733–47.
27. Zhao G, Deng S, Zhu S, et al. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer demonstrate active epithelial-mesenchymal transition profile, regulated by miR-217-SIRT1 pathway. *Cancer Lett.* 2014;355:184–91.
28. Deng S, Zhu S, Wang B, et al. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer demonstrate active epithelial-mesenchymal transition profile, regulated by miR-217-SIRT1 pathway. *Cancer Lett.* 2014;355:184–91.
29. Wang J, Raimondo M, Guha S, et al. Circulating microRNAs in Pancreatic Juice as Candidate Biomarkers of Pancreatic Cancer. *J Cancer.* 2014;5:696–705.
30. Sun Y, Jin XL, Zhang TT, et al. MiR-150-5p inhibits the proliferation and promoted apoptosis of pancreatic cancer cells. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2013;42:460–4.
31. Arora S, Swaminathan SK, Kirtane A, et al. Synthesis, characterization, and evaluation of poly (D,L-lactide-co-glycolide)-based nanoformulation of miRNA-150: potential implications for pancreatic cancer therapy. *Int J Nanomedicine.* 2014;9:2933–42.
32. Farhana L, Dawson MI, Murshed F, et al. Upregulation of miR-150\* and miR-630 induces apoptosis in pancreatic cancer cells by targeting IGF-1R. *PLoS One.* 2013;8:e61015.
33. He H, Hao SJ, Yao L, et al. MicroRNA-218 inhibits cell invasion and migration of pancreatic cancer via regulating ROBO1. *Cancer Biol Ther.* 2014;15:1333–9.
34. He H, Di Y, Liang M, Yang F, et al. The microRNA-218 and ROBO-1 signaling axis correlates with the lymphatic metastasis of pancreatic cancer. *Oncol Rep.* 2013;30:651–8.
35. Zhu Z, Xu Y, Du J, et al. Expression of microRNA-218 in human pancreatic ductal adenocarcinoma and its correlation with tumor progression and patient survival. *J Surg Oncol.* 2014;109:89–94.
36. Khan S, Ebeling MC, Zaman MS, et al. MicroRNA-145 targets MUC13 and suppresses growth and invasion of pancreatic cancer. *Oncotarget.* 2014;5:7599–600.
37. Wang P, Zhang L, Chen Z, et al. MicroRNA targets autophagy in pancreatic cancer cells during cancer therapy. *Autophagy.* 2013;9:2171–80.
38. Wang P, Zhang J, Zhang L, et al. MicroRNA 23b regulates autophagy associated with radioresistance of pancreatic cancer cells. *Gastroenterology.* 2013;145:1133–40, e12.
39. Listing H, Mardin WA, Wohlfromm S, et al. MiR-23a/-24-induced gene silencing results in mesothelial cell integration of pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2014;112:131–9.
40. Zhu W, Xu B. MicroRNA-21 identified as predictor of cancer outcome: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9, e103373.
41. Donahue TR, Nguyen AH, Moughan J, et al. Stromal MicroRNA-21 levels predict response to 5-fluorouracil in patients with pancreatic cancer. *J Surg Oncol.* 2014;110:952–9.
42. Kadera BE, Li L, Toste PA, et al. MicroRNA-21 in pancreatic ductal adenocarcinoma tumor-associated fibroblasts promotes metastasis. *PLoS One.* 2013;8, e71978.
43. Zhu W, Xu B. MicroRNA-21 identified as predictor of cancer outcome: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9, e103373.
44. Ryu JK, Matthaehi H, Dal Molin M, et al. Elevated microRNA miR-21 levels in pancreatic cyst fluid are predictive of mucinous precursor lesions of ductal adenocarcinoma. *Pancreatol.* 2011;11:343–50.
45. Huang C, Li H, Wu W, et al. Regulation of miR-155 affects pancreatic cancer cell invasiveness and migration by modulating the STAT3 signaling pathway through SOCS1. *Oncol Rep.* 2013;30:1223–30.
46. Zhao XD, Zhang W, Liang HJ, et al. Overexpression of miR -155 promotes proliferation and invasion of human laryngeal squamous cell carcinoma via targeting SOCS1 and STAT3. *PLoS One.* 2013;8, e56395.
47. Nagpal N, Kulshreshtha R. miR-191: an emerging player in disease biology. *Front Genet.* 2014;5:99.

48. Liu H, Xu XF, Zhao Y, et al. MicroRNA-191 promotes pancreatic cancer progression by targeting USP10. *Tumour Biol.* 2014.
49. Song Z, Ren H, Gao S, et al. The clinical significance and regulation mechanism of hypoxia-inducible factor-1 and miR-191 expression in pancreatic cancer. *Tumour Biol.* 2014;35:11319–28.
50. Chen Q, Yang L, Xiao Y, et al. Circulating microRNA-182 in plasma and its potential diagnostic and prognostic value for pancreatic cancer. *Med Oncol.* 2014;31:225.
51. Zhang J, Zhao CY, Zhang SH, et al. Upregulation of miR-194 contributes to tumor growth and progression in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Rep.* 2014;31:1157–60.
52. Spiekermann M, Belge G, Winter N, et al. MicroRNA miR-371a-3p in serum of patients with germ cell tumours: evaluations for establishing a serum biomarker. *Andrology.* 2014;3:78–84.
53. He D, Miao H, Xu Y, et al. MiR-371-5p Facilitates Pancreatic Cancer Cell Proliferation and Decreases Patient Survival. *PLoS One.* 2014;9, e112930.