

Participación del miR-137 en el cáncer

Cervantes-Ayala AV,¹ Ruiz Esparza-Garrido R,² Velázquez-Flores MÁ^{*1}

Recibido: 23 de febrero del 2018, versión corregida: 27 de abril del 2018, aceptado 27 de abril del 2018

RESUMEN

Los microRNAs son RNAs pequeños (18-100 nucleótidos) que regulan la expresión de sus genes blanco a nivel postranscripcional; sin embargo, hay evidencia de su expresión a nivel nuclear. El microRNA hsa-miR-137 se localiza dentro del gen hospedero MIR137, en la región cromosómica 1p21.3 y regula genes involucrados en la proliferación y diferenciación celular. Este microRNA participa en la neurogénesis al suprimir la proliferación de las células troncales neurales y promover su diferenciación; debido a esta importante función, se ha estudiado su participación en diferentes enfermedades neurológicas y en el cáncer. En este último se ha determinado su función como supresor de tumores en neoplasias del sistema nervioso, en melanoma, en cáncer gástrico y de pulmón, carcinoma bucal, osteosarcoma, cáncer de ovario y de mama. Por el contrario, en el cáncer de vejiga se ha identificado como un oncogén. Con base en lo anterior, este RNA pequeño no codificante puede tener un posible potencial como biomarcador y blanco terapéutico en varios tipos de cáncer, aunque aún se requieren más estudios para esclarecer los mecanismos moleculares que regula.

Palabras clave: microRNAs, miR-137, neurogénesis, cáncer.

-
1. Laboratorio de Genómica Funcional de la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana del Hospital de Pediatría "Silvestre Frenk Freund", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).
 2. Catedrática Conacyt, Laboratorio de Genómica Funcional de la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana del Hospital de Pediatría "Silvestre Frenk Freund", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Naturaleza del trabajo: síntesis de información (Revisión).

- * Autor para correspondencia: Dr. Miguel Ángel Velázquez Flores. Tel: (+52 55) 56276900 ext. 22409.
Correo electrónico: dr.velazquez.imss@gmail.com.

ABSTRACT

MicroRNAs are small RNAs (18-100 nucleotides), which regulate the expression of their target genes at the post-transcriptional level; however, miRNAs have been detected at the nuclear level. MicroRNA hsa-miR-137 is located within its host gene MIR-137HG, in the locus 1p21.3, and regulates genes involved in cell proliferation and cell differentiation. This microRNA participates on the neurogenesis by suppressing the proliferation of neural stem cells and by promoting their differentiation. Because of these crucial functions, its participation has been focussed on the study of different neurological diseases and in cancer, where it functions as tumoral suppressor (nervous system tumors, melanoma, gastric and lung cancer, oral carcinoma, osteosarcoma, ovarian and breast cancer) or oncogene (bladder and breast cancer). According to these studies, miR-137 could function as a biomarker for diagnosis and prognosis, and as therapeutic target in many types of cancer; however, more studies are needed to establish these.

Key words: microRNAs, miR-137, neurogenesis, cancer.

INTRODUCCIÓN

Los microRNAs (miRNAs) son RNAs pequeños no codificantes que comprenden aproximadamente el 0.02% del contenido total de RNA de las células (Daugaard & Hansen, 2017) y que se encuentran involucrados en la regulación de múltiples procesos celulares, al regular la expresión génica a nivel postranscripcional. Debido a su importancia en el control de la expresión génica de muchos mRNAs, cambios en su transcripción, procesamiento, actividad y/o en los niveles de expresión de la forma madura del miRNA, pueden derivar en enfermedades como el cáncer (Rana, 2007).

El miR-137 se localiza en la región cromosómica 1p21.3, dentro del gen hospedero MIR137HG, que codifica para un RNA largo no codificante (lncRNA) (Mahmoudi & Cairns, 2017). El gen de este miRNA presenta un promotor interno y está regulado por una isla CpG, lo cual sugiere que la expresión del miR-137 puede regularse por la metilación de su promotor (Warburton *et al.*, 2015). El ciclo celular es la principal vía biológica regulada por este miRNA, así como la diferenciación celular.

Cambios en los niveles de expresión del miR-137 se han asociado con diversos tipos de cáncer y se ha propuesto que este miRNA actúa como un supresor de tumores u oncogén, dependiendo del tejido en el que se exprese aberrantemente. Debido a la importancia de este miRNA en la oncogénesis, en esta revisión se describirán los hallazgos más importantes acerca de las principales vías celulares que regula y su participación como supresor tumoral u oncogén en algunos tipos de cáncer.

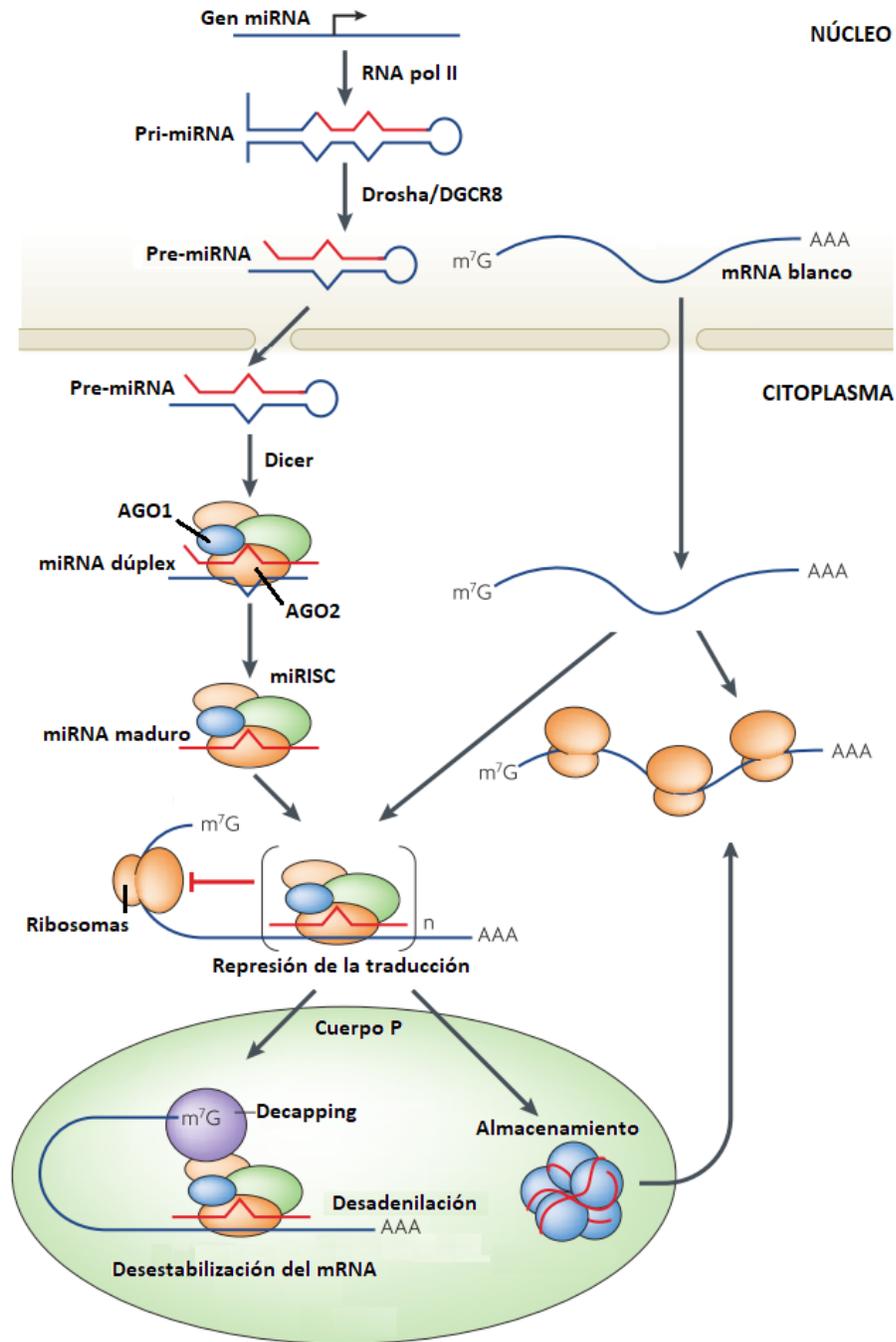
HSA-miR-137

Los miRNAs son un grupo de RNAs pequeños no codificantes de 18-100 nucleótidos de longitud (Hansen *et al.*, 2016; Vincent *et al.*, 2014), que tienen una función importante en la regulación postranscripcional, al desestabilizar a su mRNA blanco, al inhibir su traducción o al almacenarlos en cuerpos de procesamiento (Cuerpos P) (Rana, 2007). Los miRNAs se consideran moléculas clave en la regulación de diversos procesos biológicos, como por ejemplo la proliferación y diferenciación celular, la apoptosis, el metabolismo de ácidos grasos, la neurogénesis, la diferenciación hematopoyética, la respuesta inmune, la transducción de señales, la angiogénesis y la metástasis (Mahmoudi & Cairns, 2017; Takahashi *et al.*, 2015; Vincent *et al.*, 2014; Wahid *et al.*, 2010).

Los genes que codifican para los miRNAs se encuentran orientados en sentido (5'→3') y anti-sentido (3'→5'), y se localizan principalmente en regiones intergénicas (Rana, 2007); sin embargo, aproximadamente el 30% de los miRNAs derivan de intrones o exones (Daugaard & Hansen, 2017). Si bien la mayoría son transcritos por la RNA polimerasa II, un pequeño grupo de miRNAs, asociados a secuencias repetidas ALU, son transcritos por la RNA polimerasa III (Rana, 2007; Wahid *et al.*, 2010). A la fecha se conocen cinco vías de biogénesis: la canónica (Figura 1); aquella que da origen a los mirtrones o simtrones; la que transcribe miRNAs delimitados por secuencias ALU; y la de los agotrones (Hansen *et al.*, 2016; Ruiz Esparza-Garrido *et al.*, 2016), lo cual denota la gran complejidad que tiene la regulación génica que es mediada por miRNAs.

Los miRNAs regulan la expresión génica al unirse a su mRNA blanco; esta unión puede ocurrir en cualquier región del mRNA, pero las uniones son más propensas a presentarse en la región 3' no traducida (3'-UTR) del mRNA (Kwak *et al.*,

Figura 1. Vía canónica de la biogénesis de los miRNAs. Los miRNAs se transcriben en el núcleo por la RNA pol II. El pri-miRNA es procesado por Drosha-DGCR8, originando un pre-miRNA que se exporta hacia el citoplasma por la Exportina 5. En el citoplasma, el complejo Dicer/TRBP corta el asa al del pre-miRNA y origina un miRNA de doble cadena que se une a las proteínas Ago y forma el complejo de silenciamiento inducido por RNA (RISC), el cual determina la hebra del miRNA maduro que regulará expresión de su mRNA blanco [Tomado y modificado de Rana, et al, 2007].



2010; Valencia-Sánchez *et al.*, 2006; Winter *et al.*, 2009). La capacidad que tiene el miRNA para reprimir la expresión de los mRNAs, depende de la complementariedad de bases entre una secuencia de 6-8 nucleótidos –en el extremo 5' del miRNA– denominada “secuencia semilla” (Mahmoudi & Cairns, 2017) y el extremo 3'UTR del mRNA (Valencia-Sánchez *et al.*, 2006), así como de la energía libre y la termodinámica que se genera entre la unión de la secuencia semilla y el mRNA (Rana, 2007; Valencia-Sánchez *et al.*, 2006). Dado que los miRNAs tienen muchos mRNAs blanco, un miRNA puede regular múltiples vías de señalización celular y cambios en su expresión pueden alterar los niveles de sus mRNAs blanco (Ruiz Esparza-Garrido *et al.*, 2016).

LOCALIZACIÓN GENÓMICA DEL miR-137

El miR-137 es un miRNA intragénico antisentido transcrito por la RNA polimerasa II cuya secuencia se encuentra dentro del gen de un lncRNA, el MIR137HG (Mahmoudi & Cairns, 2017; Warburton *et al.*, 2015). Esta unidad transcripcional (UT) tiene más de 60 kb de longitud y se ubica en el brazo

corto del cromosoma 1, en una región con múltiples repeticiones en tándem de 15 nucleótidos (VNTR: 5'-TAGCAGCGGCAGCGG-3'), las cuales pueden actuar como reguladores de la transcripción (Warburton *et al.*, 2015). Según predicciones informáticas, esta UT produce cuatro transcritos, de los cuales solo 3 contienen al pre-miRNA (codificado en el exón 3 y con una longitud de 102 pb) a partir del cual se procesa el miR-137 maduro de 23 pb (Figura 2) (Mahmoudi & Cairns, 2017; Sato, *et al.*, 2011).

Datos obtenidos en ENCODE (Enciclopedia de elementos de DNA) mostraron la presencia de marcas de histonas asociadas con promotores activos (H3K4me3 y H3K27Ac), lo que sugiere la existencia de un promotor interno en la secuencia del miR-137 (Warburton *et al.*, 2015). El gen de este miRNA se encuentra regulado por una isla CpG, ubicada río arriba de su secuencia, lo que sugiere que su expresión podría verse regulada por la hipermetilación de su promotor (Mahmoudi & Cairns, 2017; Sato *et al.*, 2011). Además, de acuerdo con los resultados obtenidos mediante ChIP-Seq, se identificó que REST (Factor de transcripción si-

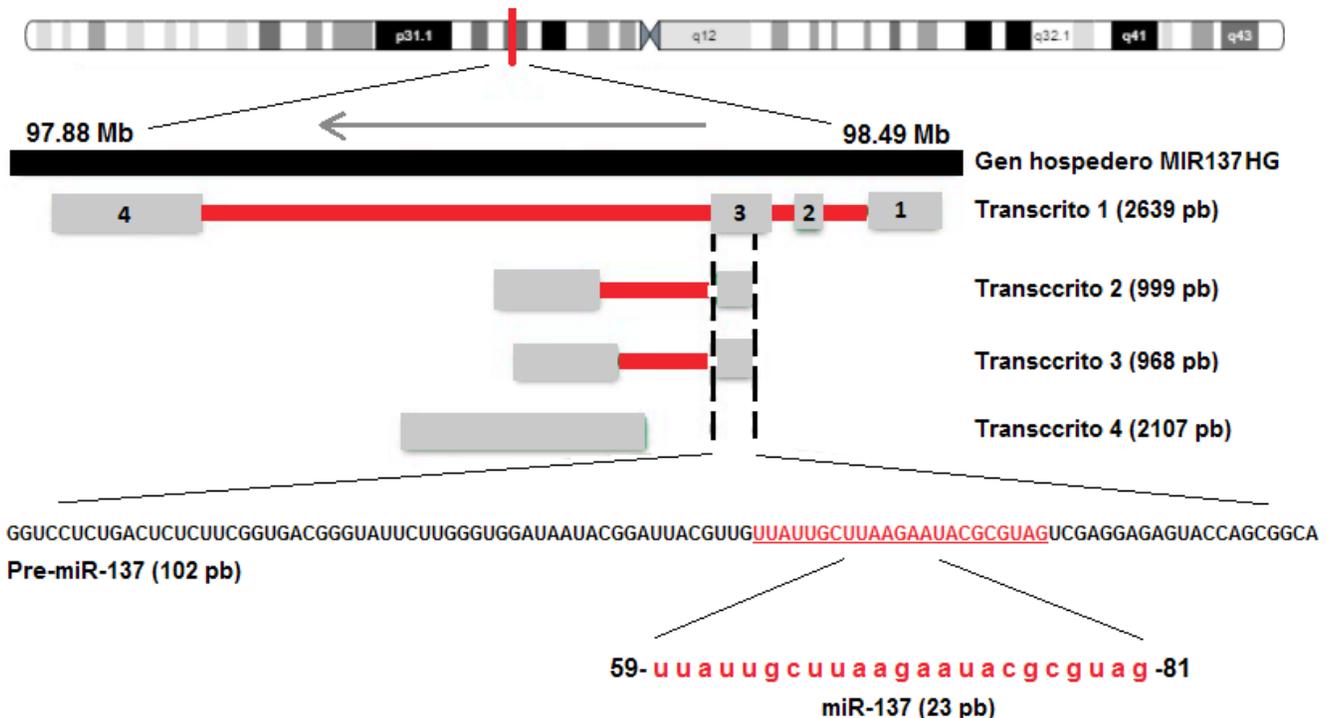


Figura 2. Localización genómica del miR-137. Este miRNA está inmerso en el cromosoma 1p21.3, en el exón 3 del gen MIR137HG el cual codifica para un RNA largo no codificante. La forma madura del miR-137 tiene 23 pb [Tomado y modificado de Mahmoudi *et al.*, 2017].

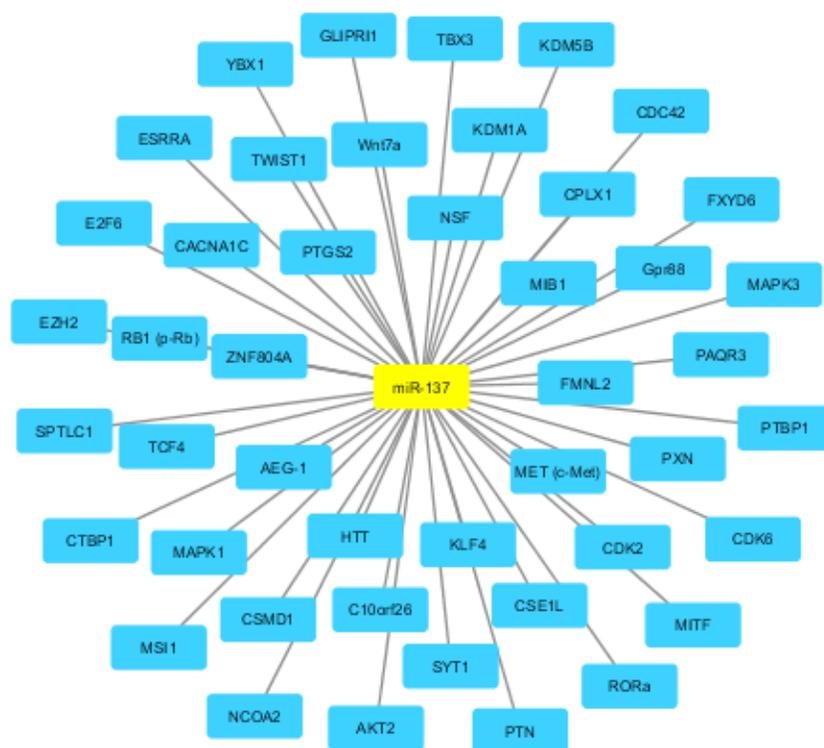


Figura 3. Genes blanco del miR-137 (aproximadamente 50) validados experimentalmente [Elaboración propia].

enciador de RE1) se une al promotor interno del miRNA y actúa como un represor transcripcional (Warburton *et al.*, 2015).

FUNCIONES BIOLÓGICAS DEL miR-137

Mediante análisis informáticos se han descrito alrededor de 1000 posibles genes blanco del miR-137, de los cuales solo el 5% se han validado experimentalmente (Figura 3) (Mahmoudi & Cairns, 2017). Se ha demostrado que los genes blanco de este miRNA están implicados en diversas vías biológicas, principalmente en el control del ciclo celular y la diferenciación celular (Tabla 1) (Mahmoudi & Cairns, 2017).

El principal mecanismo por el cual el miR-137 inhibe la proliferación, es mediante la regulación negativa de uno de sus genes blanco, la CDK6 (Cinasa dependiente de ciclina 6). La represión de la CDK6 bloquea la transición de la fase G1 a la fase S y detiene el ciclo celular de las células troncales neurales (eNSC), y promueve su transición hacia la etapa de diferenciación (Figura 4) (Yin *et al.*, 2014). Además, se ha demostrado que el miR-137 participa de manera importante en el neurodesarrollo, al regular negativamente a Mib1 (Ubiquitina ligasa

E2 Bomba mental 1), lo cual contribuye a controlar la maduración neuronal (Smrt *et al.*, 2011; Yin *et al.*, 2014). Mib1 es una ubiquitina ligasa –localizada en las membranas postsinápticas– que inhibe la ruta de señalización Notch, la cual bloquea la expresión de genes necesarios para la diferenciación celular (Figura 4) (Smrt *et al.*, 2011).

Se ha observado que el miR-137 se encuentra expresado en el cerebro (durante la etapa embrionaria y en el adulto) (Smrt *et al.*, 2011) tanto de ratones como de humanos y que presenta su mayor expresión en el hipocampo, en la amígdala y en las regiones corticales con neurogénesis activa (Yin *et al.*, 2014). Por el contrario, este miRNA tiene una baja expresión en el cerebelo y en el tallo cerebral (Mahmoudi & Cairns, 2017). Debido a lo anterior, se ha sugerido una función reguladora crítica del miR-137 durante el desarrollo neuronal de regiones cerebrales específicas, al regular genes asociados tanto con la proliferación como con la diferenciación de las NSC (Mahmoudi & Cairns, 2017). Por ejemplo, en las NSC embrionarias (eNSC) la expresión del miR-137 se encuentra regulada por el receptor nuclear TLX (Receptor nuclear huérfano humano), el cual a su vez regula la progre-

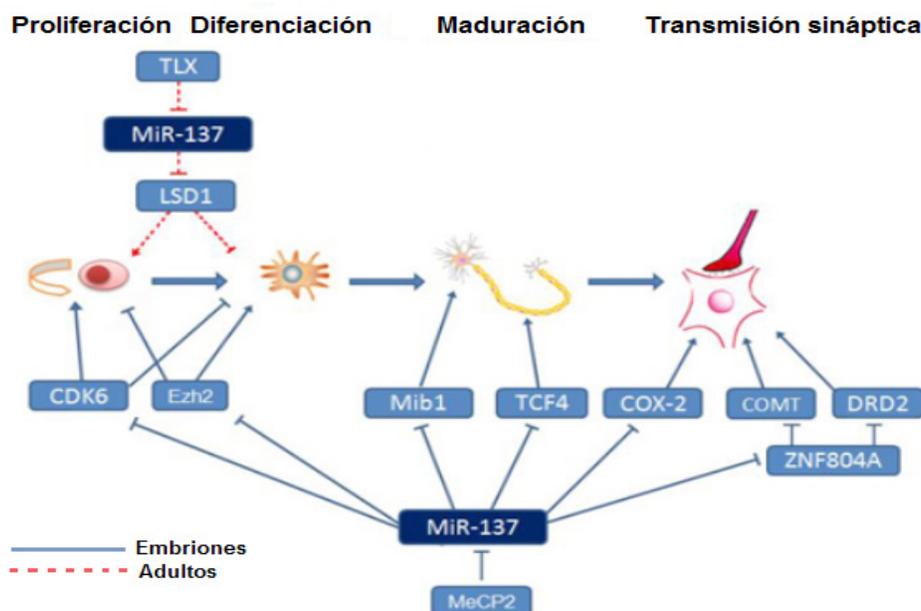


Figura 4. Red de regulación del miR-137 y sus genes blanco durante la neurogénesis y la maduración neuronal, tanto en embriones como en adultos [Tomado y modificado de Yin et al, 2014].

sión del ciclo celular de las eNSC. TLX recluta a su co-represor LSD1 (Histona desmetilasa específica de lisina 1) y forma un complejo que se une a la región genómica del gen miR-137 e inhibe su transcripción (Yin *et al.*, 2014). TLX y LSD1 están altamente expresados en las eNSC durante la etapa de proliferación y en consecuencia, los niveles del miR-137 se encuentran relativamente bajos (Figura 5). Posteriormente, los niveles de TLX y LSD1 disminuyen durante el proceso de diferenciación y los niveles del miR-137 aumentan (Figura 5) (Smrt *et al.*, 2011; Sun *et al.*, 2011). Al incrementar sus niveles, el miR-137 actúa sobre el mRNA de LSD1 y reprime su expresión; de esta forma, la interacción de LSD1 con la región promotora del miR-137 disminuye y este miRNA promueve la diferenciación neuronal (Yin *et al.*, 2014).

En las NCS adultas (aNSCs), la expresión del miR-137 está regulada por MeCp2 (Proteína 2 de unión a CpG), Sox2 (SRY-Box 2) y EZH2 (Potenciador de histona metiltransferasa homólogo de Zeste) (Yin et al, 2014). MeCp2 es un represor transcripcional que interactúa con el factor de transcripción Sox2 y forma un complejo que se une a la región promotora del miR-137, siendo así como inhibe su expresión y permite la proliferación celular. Después, durante la diferenciación disminuyen los niveles de MeCp2 y Sox2, y au-

menta la expresión del miR-137 (Figura 5). EZH2 es una metiltransferasa blanco del miR-137, por lo tanto la represión de EZH2 reduce a su vez la metilación de la lisina 27 de la histona 3 (H3K27), lo que induce la expresión de genes que inhiben la proliferación y favorecen la diferenciación celular (Figura 5) (Szulwach *et al.*, 2010; Yin *et al.*, 2014).

PARTICIPACIÓN DEL miR-137 EN EL CÁNCER

Las vías biológicas reguladas por el miR-137 pueden dar una idea relativamente clara de la función de este miRNA tanto en el desarrollo como en la progresión del cáncer, en donde cambios en la regulación del ciclo celular son frecuentes (Mahmoudi & Cairns, 2017; Tamim et al, 2014). Se ha identificado al ciclo celular como la principal vía biológica regulada por el miR-137 tanto en células cancerosas como no cancerosas, al tener como mRNAs blanco a Akt2 (Cinasa de tipo Serina/Treonina AKT2), CDC42 (Ciclo de división celular 42), CDK2 (Cinasa 2 dependiente de ciclina), YBX1 (Proteína 1 de unión a caja-Y), E2F6 (Factor de transcripción E2F 6), MAPK1 (Proteína cinasa 1 activada por mitógenos), MAPK3 (Proteína cinasa 3 activada por mitógenos) y RB1 (Co-represor transcripcional 1 RB) (Mahmoudi & Cairns, 2017; Tamim et al, 2014). Sumado a éstos, otro blanco importante del miR-137 es TCF3 (Factor de trans-

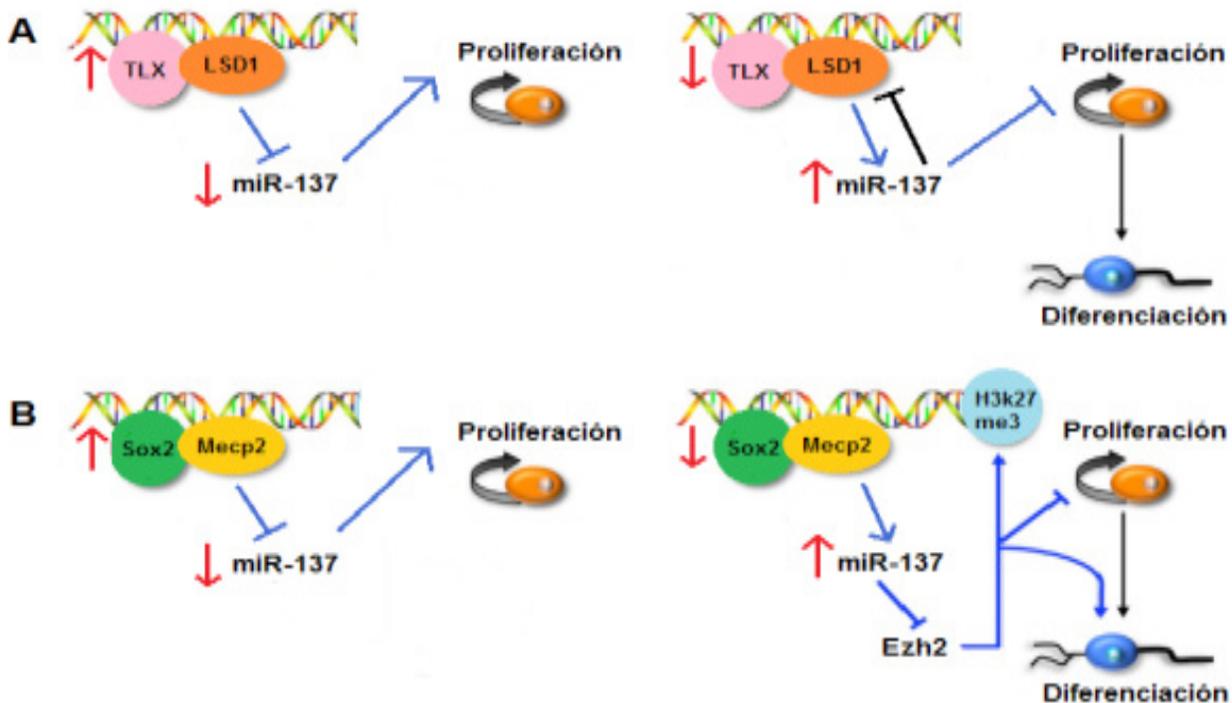


Figura 5. Regulación de la expresión del miR-137 en NSC embrionarias y adultas. A) Regulación en las eNSC. Los bajos niveles de TLX y LSD1 permiten el aumento en la expresión del miR-137, el cual reprime a su vez a LSD1 y así se mantienen elevados los niveles del miRNA, esto permite el paso de la etapa de proliferación a la de diferenciación. B) Regulación en las aNSC. Al disminuir los niveles de Sox2 y MeCP2 aumentan los niveles del miR-137, lo cual reprime a EZH2 y disminuye la metilación de la H3K27, y esto induce la expresión de genes que favorecen la diferenciación [Tomado y modificado de Szulwach et al, 2010].

cripción 3), un miembro de la familia de factores de transcripción de proteínas -E-, que funciona como regulador de la pluripotencia y diferenciación de células troncales por la vía de señalización Wnt (Tamim et al., 2014).

FUNCIÓN DEL miR-137 COMO SUPRESOR TUMORAL

En la mayoría de los tipos de cáncer en donde se ha estudiado al miR-137, éste funciona como un supresor tumoral (Chang et al, 2016; Chen et al, 2017; Du et al, 2016; Feng et al, 2017; Li et al, 2017; Sun et al, 2016; Tamim et al, 2014). La expresión relativamente baja de este miRNA se ha atribuido principalmente a la metilación de su promotor, lo cual se asocia con una menor supervivencia (Du et al, 2016; Li et al, 2016; Zhao et al, 2012). Importantly, el restablecimiento de su expresión inhibe la proliferación celular (mediante el bloqueo en la fase G0/G1), la migración, invasión y angiogénesis (Chen et al, 2017; Du et al, 2016; Luo et al, 2013; Tamim et al, 2014).

Tumores cerebrales

En cuanto a los tumores del sistema nervioso, también se ha observado que el miR-17 se encuentra expresado a la baja tanto en los oligodendrogliomas como en el GBM (glioblastoma multiforme), en comparación con tejidos no neoplásicos (Tamim et al, 2014). En el plasma de pacientes con GBM, se observó una expresión a la baja del miR-137 en relación a pacientes sin cáncer, lo cual se correlacionó con una menor supervivencia (Li et al, 2016). Además, se observó una menor expresión de este miRNA entre pacientes con GBM en estadios más avanzados, que en pacientes en estadios tempranos (Li et al, 2016; Tamim et al, 2014). Estos datos sugieren que el miR-137 podría ser utilizado como un biomarcador no invasivo tanto para el diagnóstico (estadio) como para el pronóstico del GBM (tiempo de supervivencia).

Melanoma

En el melanoma, uno de los tumores cutáneos más agresivos y con mayor incidencia en el mundo, un gen clave es AURKA (Aurora cinasa A), una cinasa de tipo serina/treonina que participa en la formación del huso mitótico, la proliferación y la división celular (Chang et al, 2016). Esta proteína se ha descrito como un oncogén que está asociado con la progresión e invasión del melanoma y otros tipos de cáncer (Nikonova et al, 2008). AURKA se encuentra generalmente a la alta en el melanoma, en relación con tejidos cutáneos no neoplásicos (Chang et al, 2016). Un estudio realizado en el año 2016, comprobó que AURKA se regula directamente por el miR-137 y que existe una correlación negativa entre la expresión de este miRNA y AURKA en tejidos de melanoma; es decir, el miR-137 está expresado a la baja y AURKA a la alta (Chang et al, 2016). Por otro lado, el miR-137 también regula negativamente a MITF (Factor de transcripción asociado con la melanogénesis) –un regulador clave en el desarrollo de los melanocitos-, el cual se encuentra desregulado en el melanoma. Se ha observado que la expresión a la alta del miR-137 inhibe la proliferación y supervivencia de células de melanoma al disminuir los niveles de MITF (Luo et al, 2013). Debido a lo anterior, en este tipo de cáncer el miR-137 podría representar un posible blanco terapéutico para reprimir la expresión de AURKA y MITF, y de esta forma reducir la agresividad del melanoma.

Cáncer gástrico y de pulmón

Al igual que en los otros tipos de cáncer, la expresión del miR-137 se encuentra disminuida y esto se asocia con un tiempo de supervivencia menor de los pacientes con cáncer gástrico (Du et al, 2016). Este miRNA regula negativamente la expresión de KLF12 (Factor parecido a Kruppel 12) y TWIST (Factor de transcripción de la familia TWIST BHLH), lo cual podría asociarse con cambio en la proliferación, diferenciación, migración y pluripotencia, así como con la transición epitelio mesénquima (EMT) (Du et al, 2016). Por lo tanto, el restablecimiento de los niveles del miR-137 podría controlar los procesos celulares antes mencionados; sin embargo, aún deben realizarse estudios que comprueben esta hipótesis.

El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad por cáncer en el mundo (Chen et al, 2017). La expresión de este miRNA está disminuida en el NSCLC (Cáncer de pulmón de células no

pequeñas), en relación con tejido adyacente no neoplásico. En este tipo de cáncer se ha demostrado que el miR-137 disminuye la expresión de NCOA3 (Coactivador 3 del receptor nuclear), un oncogén que está altamente expresado en este cáncer y se asocia con el desarrollo y progresión tumoral (Chen et al, 2017). Lo anterior indica una clara función del miR-137 como supresor de tumores, por lo que su estudio podría proporcionar una opción terapéutica para pacientes con NSCLC.

Carcinoma de células bucales escamosas

Un estudio demostró que los niveles de expresión del miR-137 están disminuidos en este tipo de cáncer, en relación con los tejidos controles, y que SP1 (Factor de transcripción Sp1) es un blanco directo de este miRNA (Sun et al, 2016). Como era de esperarse, la expresión ectópica de este miRNA disminuyó los niveles de SP1 y promovió la expresión del marcador epitelial CDH1 (E-cadherina) e inhibió la expresión de los marcadores mesenquimales CDH2 (N-cadherina), VIM (Vimentina) y SNAI1 (Receptor Transcripcional 1 de la familia Snail) (Sun et al, 2016). Esto sugiere que el miR-137 suprime la EMT, lo que a su vez inhibe la migración e invasión celular. Por lo tanto, el restablecimiento de los niveles de este miRNA podría disminuir la malignidad de los carcinomas de células escamosas.

Osteosarcoma

En el osteosarcoma, se han reportado niveles de expresión del miR-137 más bajos que en tejidos adyacentes no tumorales, lo cual se asocia negativamente con la progresión tumoral (Feng et al, 2017). En este tipo de cáncer, el mRNA blanco principal del miR-137 es el EZH2; sin embargo, su función en este tipo de cáncer no se ha estudiado (Feng et al, 2017). En otros tipos de cáncer (GBM, neuroblastoma y melanoma), la elevada expresión del EZH2 –dada por lo niveles bajos del miR-137– tiene una función oncogénica, al disminuir la expresión de genes supresores de tumores que están relacionados con la proliferación celular. Además, el EZH2 se asocia con un comportamiento tumoral más agresivo y con un mal pronóstico (Chang et al, 2016; Tamim et al, 2014). Con base en lo anterior, podría ser que el EZH2 presente las mismas funciones en el osteosarcoma y que el miR-137 sea un blanco terapéutico útil para inhibir la agresividad

de estos tumores y esto aumente la supervivencia de los pacientes con osteosarcoma.

Cáncer de ovario y mama

XIAP (Inhibidor de la apoptosis ligado al cromosoma X) es una proteína que tiene una función importante tanto en el surgimiento como en el desarrollo del cáncer de ovario (Li et al, 2017). XIAP es un regulador apoptótico capaz de inhibir la actividad de las caspasas y está altamente expresado en el cáncer de ovario; esto se asocia con una alta tasa de supervivencia celular y resistencia a fármacos. En líneas celulares y tumores de cáncer de ovario, se estableció una correlación negativa entre la expresión de XIAP y la expresión del miR-137 (Li et al, 2017). Con base en esto, el miR-137 podría funcionar como un blanco terapéutico que disminuya la expresión de XIAP, reactive la vía de la apoptosis en las células transformadas y así se elimine la resistencia a los fármacos empleados en el tratamiento de este cáncer.

Por otra parte, un estudio realizado por Zhao y sus cols. (2012) encontró que los niveles de expresión del miR-137 están disminuidos en varias líneas celulares de cáncer de mama (CaM) (MCF-7, T-47D, SK-BR-3, BT-474 y MDA-MB-231) y que el ESRRA (Receptor alfa relacionado con estrógenos) es blanco de regulación de este miRNA. El ESRRA es un receptor nuclear que facilita la progresión del CaM al regular una amplia gama de procesos biológicos tales como el metabolismo, el ciclo celular, la apoptosis, la metástasis y la transcripción (Zhao et al, 2012). La participación del miR-137 –al regular al ESRRA- tiene que definirse en cada una de las líneas celulares de CaM.

FUNCIÓN DEL miR-137 COMO ONCOGÉN

La evidencia anterior sugiere firmemente que el miR-137 funciona como supresor tumoral; no obstante, en el cáncer de vejiga y ciertas líneas celulares de CaM se ha observado que este miRNA actúa como oncogén (Xiu et al, 2014; Ying et al, 2017). En tejidos de cáncer de vejiga, la expresión del miR-137 está incrementada y esto aumenta la prolifera-

ción, migración e invasión celular (Xiu et al, 2014). En este estudio se identificó al supresor tumoral PAQR3 (Miembro 3 de la familia de receptores de progenina y AdipoQ) como blanco del miR-137, lo cual se asocia con la baja expresión de PAQR3 en tejidos neoplásicos. Este supresor tumoral es una proteína transmembranal -localizada en el aparato de Golgi- que inhibe la señalización de las cinasas activadas por mitógenos Raf/Mek/Erk, al secuestrar a Raf en el aparato de Golgi (Xiu et al, 2014). Como resultado de la disminución en su expresión, se esperaría la activación constitutiva de esta vía y una mayor malignidad tumoral.

En las líneas celulares de CaM MCF-7 y BT474, se demostró que la alta expresión del miR-137 puede potenciar la invasión celular al suprimir la expresión de BMP7 (Proteína morfogenética de ósea-7) (Ying et al, 2017). BMP7 es una proteinasa de la matriz extracelular que degrada el colágeno tipo IV, lo que afecta la regulación de la EMT al regular la vía PI3K/AKT: vía clave en la transformación de las células (Ying et al, 2017). Estos datos, junto con la evidencia de su función como supresor tumoral, indican que la función del miR-137 depende de los rasgos moleculares de cada subtipo tumoral de CaM.

CONCLUSIONES

La presente revisión brinda un panorama general de la biología del miR-137, sus redes de interacción con sus genes blanco, así como sus funciones celulares. La información presentada indica una función clave del miR-137 en diferentes procesos biológicos, principalmente en el control del ciclo celular. Este miRNA resulta de particular interés por sus funciones durante el neurodesarrollo, así como por su asociación con el cáncer, en donde actúa como supresor de tumores u oncogén.

De acuerdo con esto último, el miR-137 puede tener un gran potencial como biomarcador pronóstico y diagnóstico, así como un posible blanco terapéutico en varios tipos de cáncer. Sin embargo, aún son necesarios más estudios para dilucidar todos los mecanismos moleculares involucrados en

los trastornos causados por este RNA pequeño no codificante.

REFERENCIAS

- Chang, X., Zhang, H., Lian, S., & Zhu, W. (2016). miR-137 suppresses tumor growth of malignant melanoma by targeting aurora kinase A. *Biochem Biophys Res Commun*, 475(3), 251–256.
- Chen, R., Zhang, Y., Zhang, C., Wu, H., & Yang, S. (2017). miR-137 inhibits the proliferation of human non-small cell lung cancer cells by targeting SRC3. *Oncol Lett*, 13(5), 3905–3911.
- Daugaard, I., & Hansen, T. B. (2017). Biogenesis and Function of Ago-Associated RNAs. *Trends Genet*, 33(3), 208–219.
- Du, Y., Chen, Y., Wang, F., & Gu, L. (2016). miR-137 plays tumor suppressor roles in gastric cancer cell lines by targeting KLF12 and MYO1C. *Tumour Biol*, 37(10), 13557–13569.
- Feng, Q., Wu, Q., Liu, X., Xiong, Y., & Li, H. (2017). MicroRNA-137 acts as a tumor suppressor in osteosarcoma by targeting enhancer of zeste homolog 2. *Exp Ther Med*, 13(6), 3167–3174.
- Hansen, T. B., Venø, M. T., Jensen, T. I., Schaefer, A., Damgaard, C. K., & Kjems, J. (2016). Argonaute-associated short introns are a novel class of gene regulators. *Nat Commun*, 7(May), 1–10.
- Kwak, P. B., Iwasaki, S., & Tomari, Y. (2010). The microRNA pathway and cancer. *Cancer Sci*, 101(11), 2309–2315.
- Li, H., Li, Y., Li, Y., Shi, X., & Chen, H. (2016). Circulating microRNA-137 is a potential biomarker for human glioblastoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 20, 3599–3604.
- Li, X., Chen, W., Zeng, W., Wan, C., Duan, S., & Jiang, S. (2017). microRNA-137 promotes apoptosis in ovarian cancer cells via the regulation of XIAP. *Br J Cancer*, 116(1), 66–76.
- Luo, C., Tetteh, P. W., Merz, P. R., Dickes, E., Abukiwan, A., Hotz-Wagenblatt, A., Eichmüller, S. B. (2013). miR-137 Inhibits the Invasion of Melanoma Cells through Downregulation of Multiple Oncogenic Target Genes. *J Invest Dermatol*, 133(3), 768–775.
- Mahmoudi, E., & Cairns, M. J. (2017). MiR-137: an important player in neural development and neoplastic transformation. *Mol Psychiatry*, 22(1), 44–55.
- Nikonova, A., Astsaturov, I., Serebriiskii, I., Dunbrack, R., & Golemis, E. (2008). Aurora-A kinase (AURKA) in normal and pathological cell growth. *Cell Mol Life Sci*, 70(4), 661–687.
- Rana, T. M. (2007). Illuminating the silence: Understanding the structure and function of small RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 8(1), 23–36.
- Ruiz Esparza-Garrido, R. & Velázquez-Flores, M.Á. (2016). Nuevos e inesperados mecanismos de biogénesis y acción de los microRNAs. *Revista de Educación Bioquímica*, 35(3), 55–70.
- Sato, F., Tsuchiya, S., Meltzer, S. J., & Shimizu, K. (2011). MicroRNAs and epigenetics. *FEBS Journal*, 278(10), 1598–1609.
- Smrt, R. D., Szulwach, K. E., Pfeiffer, R. L., Li, X., Guo, W., Pathania, M., Bordey, A. (2011). MicroRNA miR-137 regulates neuronal maturation by targeting ubiquitin ligase Mind Bomb-1. *Mind*, 28(6), 1060–1070.
- Sun, G., Ye, P., Murai, K., Lang, M.-F., & Li, S. (2011). miR-137 forms a regulatory loop with nuclear receptor TLX and LSD1 in neural stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2:259(1).
- Sun, L., Liang, J., Wang, Q., Li, Z., Du, Y., & Xu, X. (2016). MicroRNA-137 suppresses tongue squamous carcinoma cell proliferation, migration and invasion. *Cell Prolif*, 49(5), 628–635.
- Szulwach, K. E., Li, X., Smrt, R. D., Li, Y., Luo, Y., Lin, L., Jin, P. (2010). Cross talk between microRNA and epigenetic regulation in adult neurogenesis. *J Cell Biol*, 189(1), 127–141.
- Takahashi, R. U., Miyazaki, H., & Ochiya, T. (2015). The roles of microRNAs in breast cancer. *Cancers*, 7(2), 598–616.
- Tamim, S., Vo, D. T., Uren, P. J., Qiao, M., Bindewald, E., Kasprzak, W. K., Penalva, L. O. F. (2014). Genomic analyses reveal broad impact of miR-137 on genes associated with malignant transformation and neuronal differentiation in glioblastoma cells. *PLoS ONE*, 9(1).
- Valencia-Sanchez, M. A., Liu, J., Hannon, G. J., & Parker, R. (2006). Control of translation and mRNA degradation by miRNAs and siRNAs. *Genes Dev*, 20(5), 515–524.
- Vincent, K., Pichler, M., Lee, G. W., & Ling, H. (2014). MicroRNAs, genomic instability and cancer. *Int. J. Mol. Sci*, 15(8), 14475–14491.
- Wahid, F., Shehzad, A., Khan, T., & Kim, Y. Y. (2010). MicroRNAs: Synthesis, mechanism, function, and recent clinical trials. *Mol Cell Res*, 1803(11), 1231–1243.
- Warburton, A., Breen, G., Rujescu, D., Bubb, V. J., & Quinn, J. P. (2015). Characterization of a REST-

regulated internal promoter in the schizophrenia genome-wide associated gene MIR137. *Schizophr Bull*, 41(3), 698–707.

Winter, J., Jung, S., Keller, S., Gregory, R. I., & Diederichs, S. (2009). Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nat Cell Biol*, 11(3), 228–234.

Xiu, Y., Liu, Z., Xia, S., Jin, C., Yin, H., Zhao, W., & Wu, Q. (2014). MicroRNA-137 upregulation increases bladder cancer cell proliferation and invasion by targeting PAQR3. *PLoS ONE*, 9(10), 1–7.

Yin, J., Lin, J., Luo, X., Chen, Y., Li, Z., Ma, G., & Li, K. (2014). MiR-137: A new player in schizophrenia. *Int J Mol Sci*, 15(2), 3262–3271.

Ying, X., Sun, Y., & He, P. (2017). MicroRNA-137 inhibits BMP7 to enhance the mesenchymal transition of breast cancer cells. *Oncotarget*, 8(11), 18348–18358.

Zhao, Y., Li, Y., Lou, G., Zhao, L., Xu, Z., Zhang, Y., & He, F. (2012). MiR-137 targets estrogen-related receptor alpha and impairs the proliferative and migratory capacity of breast cancer cells. *PLoS ONE*, 7(6).

Tabla 1. mRNAs blanco del miR-137 (validados experimentalmente)
Tomado y modificado de Mahmoudi & Cairns, 2017.

Gen blanco	Nombre completo	Método de validación	Rol biológico
AEG-1	Metaderina	Western blot, ensayo luciferasa	Papel en RISC, funciones miARN, ontogenia
AKT2	Cinasa de tipo Serina/Treonina AKT2	Western blot, ensayo luciferasa	Proteína quinasa, desarrollo del cáncer
C10orf26	Proteína de unión a dominio WW similar a 1	Ensayo luciferasa	Supresor tumoral potencial
CAC-NA1C	Cadena de calcio, dependiente de voltaje, tipo I, subunidad alfa 1C	Ensayo luciferasa	Regulación de la contracción, secreción, expresión génica de neurotransmisores
CDC42	Ciclo de división celular 42	Western blot, ensayo luciferasa	Ciclo celular
CDK2	Cinasa 2 dependiente de ciclinas	Western blot	Regulación del ciclo celular
CDK6	Cinasa 6 dependiente de ciclina	Western blot, ensayo luciferasa	Ciclo celular
CPLX1	Complexina 1	Western blot, ensayo luciferasa	Exocitosis de vesículas sinápticas
CSE1L	Segregación cromosómica similar a 1	Western blot, ensayo luciferasa	Migración celular, secreción
CSMD1	CUB y Sushi dominios múltiples 1	Ensayo luciferasa	Supresor tumoral potencial
CTBP1	Proteína de unión C-terminal 1	Ensayo luciferasa	Desarrollo, proliferación
E2F6	Factor de transcripción E2F 6	Western blot	Ciclo celular
ESRRA	Receptor relacionado con el estrógeno alfa	Ensayo luciferasa	Regulador del metabolismo energético
EZH2	Potenciador de histona metiltransferasa homólogo de Zeste	Ensayo luciferasa	Represión de la metilación del ADN, desarrollo embrionario
FMNL2	Proteína tipo formina 2	Western blot, ensayo luciferasa	Morfogénesis, citocinesis, polaridad celular, adhesión
FXVD6	Dominio FXVD que contiene un regulador de transporte de iones 6	Western blot, ensayo luciferasa	Regulación Na ⁺ /K ⁺ ATPasa
GLIPR1 (RTVP-1)	GLI relacionados con la patogénesis 1	Western blot, ensayo luciferasa	Diferenciación, cáncer
Gpr88	Receptor 88 acoplado a proteína G	Western blot	Desarrollo neuronal, adhesión celular

HTT	Huntingtin	Western blot, ensayo luciferasa	Vinculado a la enfermedad de Huntington
KDM1A (LSD1)	Desmetilasa específica de lisina (K) 1A	Western blot, ensayo luciferasa	Proliferación celular, diferenciación y crecimiento
KDM5B (Jarid1b)	Desmetilasa específica de Lisina (K) 5B	Western blot, ensayo luciferasa	Histona desmetilasa, desarrollo del cáncer
KLF4	Factor 4 similar a Kruppel (intestino)	Western blot, ensayo luciferasa	Desarrollo, diferenciación
MAPK1	Proteína cinasa activada por mitógenos 1	Western blot	Proliferación, diferenciación, desarrollo
MAPK3	Proteína cinasa activada por mitógenos 3	Western blot	Proliferación, diferenciación, ciclo celular
MET	Proto-oncogen met (receptor del factor de crecimiento de hepatocitos)	Western blot, ensayo luciferasa	Desarrollo embrionario, curación de heridas
MIB1	Ubiquitina ligasa E2 Bomba mental 1	Ensayo luciferasa	Apoptosis, ciclo celular
MITF	Factor de transcripción asociado a microftalmia	Ensayo luciferasa, reportero GFP	Diferenciación celular, proliferación, supervivencia
MSI1	Homologo de Musashi 1 (Drosophila)	Western blot, ensayo luciferasa	Regulación de células troncales
NCOA2	Coactivador del receptor nuclear 2	Western blot	Crecimiento celular, desarrollo, homeostasis
NSF	Factor sensible a N-etilmaleimida	Western blot, ensayo luciferasa	Fusión de vesículas de transporte
PAQR3	Miembro de la familia de receptores de progesterona y AdipoQ III	Western blot, ensayo luciferasa	Regulación de Raf cinasa
PTBP1	Proteína de unión al tracto de polipirimidina 1	Ensayo luciferasa	Procesamiento de mRNAs, metabolismo, transporte
PTGS2 (Cox-2)	Sintasa 2 prostaglandina-endoperoxido	Western blot, ensayo luciferasa	Dioxigenasa y peroxidasa
PTN	Pleiotropina	Western blot	Apoptosis, proliferación celular
PXN	Paxillina	Western blot, ensayo luciferasa	Motilidad y migración celular
RB1 (p-Rb)	Co-represor transcripcional 1 RB	Western blot	Ciclo celular, supresor tumoral
RORa	Gen alfa del receptor huérfano relacionado con el ácido retinoico	Western blot	Ritmo circadiano, organogénesis y diferenciación
SPTLC1	Serina palmitoiltransferasa, subunidad de base de cadena larga 1	Ensayo luciferasa	Biosíntesis de esfingolípidos
SYT1	Synaptotagmina 1	Western blot, ensayo luciferasa	Exocitosis de vesículas sinápticas
TBX3	Caja T 3	Western blot, ensayo luciferasa	Desarrollo
TCF4	Factor de transcripción 4	Ensayo luciferasa	Desarrollo neuronal, adhesión celular
TWIST1	Factor de transcripción de la familia TWIST BHLH	Western blot	Determinación/diferenciación del linaje celular
Wnt7a	Miembro de la familia Wnt 7A	Western blot	Oncogénesis y desarrollo
YBX1	Proteína 1 de unión a caja-Y	Western blot, ensayo luciferasa	Regulación de la traducción, transcripción, migración celular, proliferación
ZNF804A	Proteína de dedo de zinc 804A	Ensayo luciferasa	Desarrollo neuronal, adhesión celular