

Colección

Trabajos Clave

Serie

Síndromes Mieloides

MicroARN en Neoplasias Hematológicas Mieloides

*University of Texas M. D. Anderson Cancer Center,
Houston, EE.UU.*

Current Genomics
16:336-348, 2015



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

MicroARN en Neoplasias Hematológicas Mieloides

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo
MicroRNAs in Myeloid Hematological Malignancies

de
Ciccione M, Calin G

integrantes de
University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 13 páginas, fue editado por

Current Genomics
16:336-348, 2015

Los microARN podrían tener un efecto importante como supresores tumorales o bien como oncogenes, puesto que son capaces de interferir con varias vías relacionadas con el ciclo celular, el crecimiento tumoral y la apoptosis. En varios subtipos de leucemia hay patrones de expresión de microARN específicos, lo que podría permitir la predicción de los resultados o la sensibilidad a ciertos quimioterápicos.

Introducción

Un tipo de ácido ribonucleico (ARN) es el microARN (miARN), compuesto de 19 a 24 nucleótidos de ARN no codificante que regulan la expresión de ciertos ARN mensajeros. Los miARN son procesados de precursores más largos en el núcleo y el citoplasma, y en esta última ubicación se asocian con complejos de silenciamiento inducido por ARN. Los miARN inhiben la traducción de ARN mensajeros específicos, o bien favorecen su desestabilización. Recientemente se observó que los miARN tienen efectos fisiológicos importantes como reguladores de la hematopoyesis, por lo que se postuló que alteraciones genéticas en estas secuencias podrían contribuir con la fisiopatología del cáncer. La función de los miARN depende de los genes sobre los que actúan, y del contexto específico, normal o tumoral, en el que están presentes. Es posible que la identificación de patrones de expresión de miARN tenga utilidad para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento del cáncer, por ejemplo el hematológico.

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un grupo heterogéneo de enfermedades con distintas características biológicas y pronóstico. La clasificación depende en gran parte del hallazgo de anomalías genéticas específicas; en los últimos años se identificaron varias alteraciones genéticas en casos previamente no clasificados con estudios citogenéticos normales. Distintos autores hallaron perfiles de expresión de miARN y correlación entre éstos y la respuesta al tratamiento y los resultados, si bien falta información sobre los mecanismos patogénicos que explican el fenotipo de las células.

El objetivo de la presente revisión es analizar la asociación entre la LMA y perfiles específicos de miARN, con clasificación del cuadro según si el pronóstico es favorable (leucemias con factor de unión nuclear, leucemia promielocítica aguda, leucemia con mutaciones en CCAT o la proteína alfa que favorece la unión o leucemia con mutaciones en nucleofosmina) o no (con duplicaciones en tándem del receptor 2 de quinasas de tirosinas [FLT3-ITD, por sus siglas en inglés], con anomalías en la línea mieloide y linfoide, con delección 7q o monosomía 7 o con sobreexpresión

de *KIT* o *BAALC*). Se evaluaron, además, perfiles de miARN en pacientes con síndrome mielodisplásico o mieloproliferativo.

LMA con perfil favorable

Existen informes de que hay regulación por aumento del miARN 126 en leucemias con factor de unión nuclear con perfil favorable, sin que hubiera amplificación del *locus* que codifica esta molécula, pero con signos de menor metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN) en esas regiones. Por otro lado, en algunas formas de LMA con perfil favorable se halló menor expresión de miARN 193a, y este fenómeno se asoció con la supervivencia libre de eventos y la supervivencia general; la inhibición de este ARN y de PTEN (proteína relacionada con la vía PI3K) parece estar relacionada con la remodelación de la cromatina en los blastos de la neoplasia, y el silenciamiento del 193a se correlacionó con la menor inhibición de la oncoproteína *AML1/ETO* y además *DNMT3a*, *HDAC*, *KIT*, *CCND1* y *MDM2*. La inducción de miARN 193a podría revertir la sobreexpresión de los genes sobre los que actúa y restaurar la actividad de PTEN, con mayor apoptosis y diferenciación celular. En otra forma de LMA se observó sobreexpresión de *KIT* relacionada con regulación por disminución de los miARN 221, 222 y 223 en comparación con controles, y en una forma secundaria a un síndrome mielodisplásico se halló alteración en la localización de *RUNX1*, asociada con la disregulación del complejo de miARN 24, 23 y 27 y el miARN 181, con proliferación celular excesiva y bloqueo de la diferenciación mieloide por la vía de miARN 24 y la quinasa MAP. El miARN 9 parece estar regulado por disminución en una forma de LMA, y se postuló que sería un supresor tumoral importante capaz de inhibir el crecimiento tumoral y la capacidad de formación de colonias, a la vez que induce la diferenciación monocítica.

En la leucemia promielocítica aguda hay unión de los genes *PML* y *RARA*, y se observó un perfil distintivo de miARN, con la sobreexpresión de nueve de éstos y la expresión menor de los miARN 107 y 342 y *let-7c*; la delección de 1q31.3, en la región que codifica miARN 181 a1 y b1, se asoció con mayor riesgo de

Tabla 1. Perfiles de miARN asociados con anomalías citogenéticas específicas en leucemia mieloide aguda y sus objetivos terapéuticos.

Enfermedad y anomalía molecular específica	miARN desregulado	Predicción de blanco terapéutico	Referencia
Factor de unión nuclear t(8;21) o inv(16)	miARN 126 (regulación por aumento)	<i>PLK2, SPRED1</i>	Li y col., 2008
	miARN 193 (regulación por reducción)	<i>AMI1/ETO, DNMT3a, HDAC, KIT, CCND1, MDM2</i>	Li y col., 2013
	miARN 221 y 222 (regulación por reducción)	<i>KIT</i>	Brioschi y col., 2010
	miARN 9 (regulación por reducción)	<i>LIN28B/HMGA2</i>	Emmrich y col., 2014
	miARN 223 (regulación por reducción)		Fazi y col., 2007
t(15;17)	miARN 224, 368 y 382 (regulación por aumento)	No evaluado	Li y col., 2008
	miARN 181 (regulación por reducción)	No evaluado	Nowak y col., 2012
	miARN 15 a y b, 16, 142, 181b, 223 y let-7 a y d (regulación por aumento), miARN 107, 342 y let-7c (regulación por reducción)	No evaluado	Careccia y col., 2009
Rearreglos del gen <i>MLL</i>	miARN 17-5p, 17-3p, 18a, 19 a y b, 20a y 92 (regulación por aumento)	No evaluado	Li y col., 2009
	miARN 191 (regulación por aumento), miARN 29 (regulación por reducción)	No evaluado	Garzon y col., 2008
Mutaciones en nucleofosmina	miARN 10 a y b, let-7, familia miARN 29, 15a-16-1, 17-18a-19a-20a (regulación por aumento)	<i>HOXAB4</i> (miARN 10), <i>HAXA10</i> <i>MEIS1</i> (miARN 204)	Garzon y col., 2008
<i>FLT3-ITD</i>	miARN 155 (regulación por aumento)		Garzon y col., 2008
	miARN 124, 128, 194, 219, 220a, 320 y familia de miARN 181 (regulación por aumento)	Receptores tipo <i>tol1</i> , interleuquina 1 beta, <i>CARD</i>	Marcucco y col., 2008
Mutaciones en <i>RUNX1</i>	miARN 223, 100, 99a, let-7 (regulación por reducción), miARN 211, 220 y 595 (regulación por aumento)	No evaluado	Mendler y col., 2012
Sobreexpresión de <i>BAALC</i>	miARN 3151 (regulación por aumento)	Vía de <i>TP53</i>	Eisfeld y col., 2014

recidiva de la enfermedad. El tratamiento exitoso de este cuadro se relacionó con regulación por disminución de miARN 181b y mayor expresión de miARN 15 a y b, 16, 107, 223 y 342 y *let-7*. En un tercio de los adultos con LMA se identifican mutaciones en *NPM1*, con localización citoplasmática de nucleofosmina, y en muchos de estos casos se observa mayor expresión de los miARN 10 a y b, 29 y *let-7*. La presencia de niveles altos de miARN 10-5p y mutaciones en *NPM1* parece asociarse con mayor probabilidad de supervivencia y remisión completa en pacientes con LMA. Por otro lado, en estos pacientes hay menor expresión de miARN 204, y la sobreexpresión de miARN 181 se correlacionó con la supervivencia general y la libre de eventos o de enfermedad, en forma independiente de otras características moleculares o clínicas.

LMA con perfil desfavorable

Los niveles de expresión de miARN 155 se correlacionaron en forma independiente con mayor riesgo de la enfermedad y peores resultados de la LMA. Otros miARN relacionados con la supervivencia libre de eventos en individuos con LMA con cariotipo normal y *NPM1* y *FLT3-ITD* sin mutaciones fueron la familia de 181 y el 124, 128-1, 194, 219-5p, 220a y 320. El miARN 181 fue identificado como un factor de pronóstico importante, especialmente en individuos sin factores asociados con menor riesgo: a mayor nivel de expresión basal la supervivencia general y la tasa de respuesta completa fueron mayores. La presencia

de mutaciones de *FLT3-ITD* se asoció con mayor expresión de miARN 155 y 125b-2, y la supervivencia libre de enfermedad y la general fueron menores. Las mutaciones en *RUNX1* en ancianos sin mutación en *NPM1* se relacionaron con peores resultados, y se observó que en estos individuos hay menores niveles de *let-7* y miARN 223, 99a y 100, con mayor expresión de miARN 211, 220 y 595. En algunos pacientes pediátricos con LMA se observaron perfiles de *HOXA9* y el factor *GF11*, incluso en presencia de ciertas translocaciones o mutaciones en *NPM1*; *HOXA9* parece favorecer la expresión de miARN 21 y 196b. Las translocaciones de *MLL* se asociaron con regulación por aumento de miARN 191 y menor expresión de miARN 29 (la normalización de los niveles de la forma b de este último factor se relacionaron con apoptosis y reducción del tamaño del tumor, posiblemente por la reducción de la metilación global del ADN), y esta última molécula podría indirectamente favorecer la expresión de *BAALC* y miARN 3151, que se asociaron con peor pronóstico (por unión y supresión del efecto de apoptosis de *TP53*).

Síndromes mielodisplásicos y trastornos mieloproliferativos

Existe gran heterogeneidad entre los síndromes mielodisplásicos en cuanto a los mecanismos fisiopatogénicos a nivel molecular, y muchas veces no se identifican patrones de miARN específicos como se observa en las LMA. En estudios de pacientes con estos síndromes se sugirió que los miARN 10, 181 y

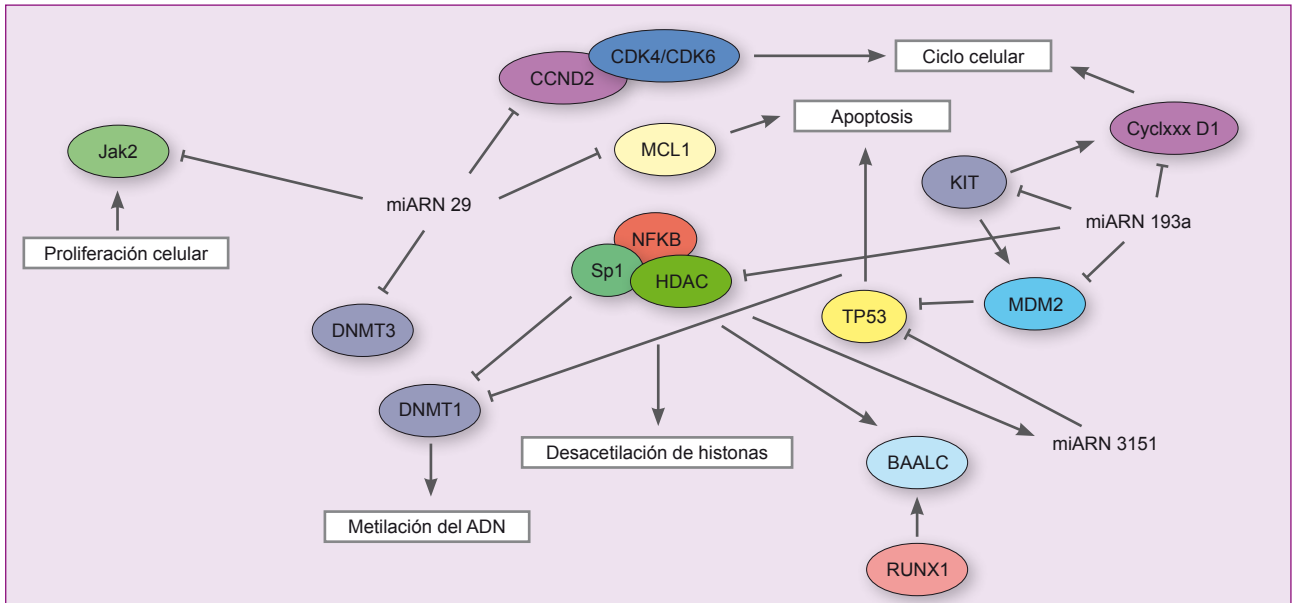


Figura 1. Red de miARN en la célula mielóide aguda. Los miARN interfieren con múltiples vías en células neoplásicas, con desregulación de procesos del ciclo celular, la apoptosis, la proliferación celular y la epigenética (metilación del ADN y desacetilación de histonas). Distintos miARN son capaces de actuar sobre la misma vía celular, por lo que podría haber efectos de cooperación entre estos cuando hay expresión anómala en células de leucemia.

155 tendrían repercusiones importantes sobre el pronóstico del cuadro, con categorías específicas de riesgo. A diferencia de las LMA, la expresión de miARN 181 se correlacionó con menor supervivencia, en forma independiente del puntaje de riesgo del síndrome mielodisplásico. Los cuadros con trisomía 8 o delección 5q se asociaron con mayor probabilidad de que hubiera patrones específicos de miARN en comparación con los casos con cariotipo normal o con otras anomalías cromosómicas. La falta de represión de miARN 128a y *Hoxa9* por mutaciones en *ASXL1* se correlacionó con un cuadro similar a la mielodisplasia.

En los pacientes con leucemia mielóide crónica hay translocación entre los cromosomas 9 y 22 que provoca la formación de la oncoproteína *BCR-ABL1*, que induce la proliferación de progenitores hematopoyéticos en forma independiente de factores de crecimiento. En casos en los que hay deleciones en 9q34 se observó menor expresión de miARN 199b y 219-2, y el primer compuesto se correlacionó con resistencia al imatinib, por lo que el pronóstico sería peor. En las formas de esta leucemia con crisis de blastos habría menor expresión de miARN 328, lo que se asoció con mayor progresión de la enfermedad. Otros miARN con mayor expresión en células de esta leucemia expuestas a tratamiento durante dos semanas son 150 y 146, mientras que hay menor expresión de 142-3p (lo que se correlacionó con el puntaje de Sokal) y 199b-5p, y los cambios en miARN 18 se relacionaron en forma inversa con el tiempo necesario para la respuesta hematológica completa. El imatinib se asoció con desmetilación de miARN 203, factor dirigido contra *BCR/ABL*, lo que podría explicar parte de su mecanismo de acción, y en células resistentes a este fármaco se halló menor expresión de miARN 181. En pacientes con neoplasias mieloproliferativas (mielofibrosis primaria, trombocitemia esencial y policitemia vera) se hallaron mutaciones en genes que codifican los miARN 662, 17, 19a, 542 y 663a; miARN 28 está sobreexpresado en cé-

lulas de sujetos con trastornos mieloproliferativos relacionados con mutaciones en el receptor de trombopoyetina.

Conclusiones

En pocos estudios se buscaron miARN que pudieran predecir la sensibilidad a la quimioterapia en LMA, pero en una investigación se halló que niveles altos de miARN 29 predecían la respuesta clínica al tratamiento con decitabina, y la administración de nanopartículas con este miARN podría incluso inducir apoptosis e inhibición del crecimiento celular, especialmente si se combinan con quimioterápicos. En otro estudio preclínico se utilizaron bloqueantes de miARN 21 y 196b junto con daunorrubicina y aracitina, y mejoró considerablemente la supervivencia de ratones con leucemia relacionada con *MLL*. Los autores concluyen que los miARN podrían tener un efecto importante como supresores tumorales o bien como oncogenes, puesto que son capaces de interferir con varias vías relacionadas con el ciclo celular, el crecimiento tumoral y la apoptosis. En ciertos subtipos de leucemia hay patrones de expresión de miARN específicos, lo que podría permitir la predicción de los resultados o la sensibilidad a los quimioterápicos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<p>Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)</p>
	<p>Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resiic.php/151015</p>