

AVANCES EN LA GENÉTICA MOLECULAR. IMPACTO DE LOS MICROARNS EN LAS HEMOPATÍAS MALIGNAS.

Kalia Lavaut Sánchez y Porfirio Hernández Ramírez

Resumen

Los microARNs son pequeños transcritos de ácido ribonucleico que no codifican para proteínas. Su función está relacionada con la regulación de la expresión génica, ya que intervienen postranscripcionalmente con el ácido ribonucleico mensajero complementario. Se conoce que participan en la regulación de diversos procesos biológicos como la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis. Sus perfiles de expresión están modificados en gran número de tipos de cáncer, entre ellos las neoplasias hematológicas. Los conocimientos hasta ahora adquiridos abren perspectivas para que en el futuro pudieran desarrollarse nuevos enfoques terapéuticos basados en este tipo particular de moléculas.

Palabras clave: microARN, leucemias, hematopoyesis, expresión génica.

Título abreviado: MicroARNs en hemopatías malignas.

Abstract

MicroRNAs are noncoding RNAs that regulate gene expression post-transcriptionally and involved with the complementary messenger RNA. Are known to participate in the regulation of various biological processes such as cell proliferation, differentiation and apoptosis. Their expression profiles are altered in many cancers, including hematologic malignancies. The knowledge thus far has opened prospects for the future could develop new therapeutic approaches in this particular type of molecules.

Key words: microRNA, leukemia, hematopoiesis, gene expression.

Introducción

El cáncer se caracteriza por un aumento descontrolado de la proliferación e inhibición de la apoptosis celular. En su desarrollo intervienen los oncogenes y los genes oncosupresores, ambos con efectos opuestos en la oncogénesis. Los primeros facilitan la transformación maligna, mientras que los segundos bloquean el desarrollo tumoral, regulando los genes que participan en el crecimiento celular (1). Las enfermedades malignas hematopoyéticas y linfoides, como las leucemias y los linfomas, son causadas por diversas alteraciones genéticas y epigenéticas.

Con el reciente descubrimiento de múltiples tipos de ácidos ribonucleicos no codificantes, con estructura y función característica, llamados ácidos ribonucleicos de interferencia (ARNi); se ha conocido que ellos interfieren postranscripcionalmente al ARN mensajero (ARNm) complementario y se encuentran relacionados con la regulación de la expresión génica (2).

Se conoce que los genes regulados por los ARNi codifican para proteínas que participan en numerosos procesos biológicos como el desarrollo embrionario, la diferenciación, la proliferación celular y la apoptosis (3).

Los ARNi pueden clasificarse en diferentes tipos. Dentro de estos los microARNs (miARNs), con una longitud de 21 a 25 nucleótidos, son las moléculas efectoras naturales del mecanismo del ARN de interferencia (4). Se ha adoptado un sistema de nomenclatura estándar en el cual los nombres se asignan a los miARNs experimentalmente confirmados antes de la publicación de su descubrimiento, se les da un número de forma secuencial que se adjunta al prefijo mir seguido de un guión. Cuando se utiliza la r en minúscula (mir) se refiere a un pre-miARN forma inmadura mientras con r mayúscula miR es la forma madura. Estrictamente los miARNs suelen tener nombres como hsa-mir- , las tres primeras letras indican la especie, hsa –humanos, mmu-ratón (5); pero generalmente en la práctica en las comunicaciones de enfermedades en humanos se excluye el término hsa.

Los pre-miARN se incorporan a un complejo ribonucleoproteico efector, conocido como complejo de silenciamiento inducido por ARNi (RISC, del inglés RNA- induced silencing complex) que identifica y degrada los ARNm complementarios por ruptura endonucleolítica, o inhibición de la traducción. Una vez que el miARN se incorpora en el complejo citoplasmático RISC, actuará un mecanismo u otro dependiendo del grado de complementariedad del miARN con su ARNm diana. Si la complementariedad es elevada o total, se producirá la degradación del ARNm, mientras que, si no es total o es escasa, se producirá una inhibición de la traducción (6).

Existen trabajos publicados que indican que en células animales los miARNs inhiben la expresión génica de cuatro formas diferentes: inhibición de la iniciación de la traducción, inhibición de la elongación de la traducción, terminación prematura de la traducción y mediante la degradación de la proteína durante la traducción (7).

En estudios recientes se ha demostrado que en determinadas condiciones, los miARNs pueden activar también la síntesis proteica (8).

Estas pequeñas moléculas de ARN no codificante fueron descubiertas en 1993 por Víctor Ambros, Rosalind Lee y Rhonda Feinbaum, cuando observaron que el lin-4, un gen que actuaba en el control del desarrollo del nemátodo

Caenorhabditis elegans, no codificaba para proteína alguna sino que actuaba inhibiendo la traducción a proteína del gen *lin-14* (9).

Algunos recuentos de miARN en el hombre han identificado más de 700, lo que implicaría que los mismos podrían representar como mínimo el 3% de todo el genoma (10).

Los genes que codifican para los miARN están localizados, principalmente (90%), dentro de los intrones de genes que codifican para proteínas. Con menor frecuencia, pueden localizarse en los exones o regiones intergénicas.

Mediante el uso de múltiples técnicas moleculares, que incluyen el análisis de Northern blot, reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, microarreglos específicos para miARN, se ha podido demostrar que los miARNs están directamente implicados en la patogenia del cáncer. Varias investigaciones sugieren que ellos regulan el funcionamiento de oncogenes o de genes oncosupresores. La primera evidencia de que los miARNs podrían funcionar como supresor tumoral se observó en la leucemia linfocítica crónica (LLC) (11).

Además más del 50% de los genes que se transcriben en miARNs, se localizan en sitios de inestabilidad genómica, en regiones de pérdida de heterocigosidad, en regiones de amplificación génica o en puntos de rotura y se ha demostrado que los perfiles de expresión de los miARNs están modificados en un gran número de tipos de cáncer y su sobreexpresión podría conducir al desarrollo de tumores.

Por otra parte, se ha observado que los miARNs contribuyen a la progresión maligna, específicamente mediando la invasión tumoral y la metástasis (12).

Esto sugiere que algunos perfiles de expresión de los miARNs pueden llegar a ser biomarcadores útiles para el diagnóstico del cáncer y para su terapéutica.

- **miARNs y hematopoyesis**

La identificación de tres miARNs murinos (miR-181a, miR-142 y el miR-223) expresados en tejidos hematopoyéticos específicos, reveló su importancia en la hematopoyesis. El miR-181a se expresa preferentemente en el linaje linfocítico B. El miR-142 en linajes B y mieloides, y el miR-223 limita su expresión a los linajes mieloides. La comparación de los perfiles de expresión de esos miARNs, en células hematopoyéticas en diferentes etapas de diferenciación, mostró una alta correlación en aquellas células que estaban en una etapa similar. Sin embargo, la correlación entre las poblaciones de células maduras y sus precursoras fue menor (13).

En un estudio realizado en células progenitoras hematopoyéticas CD34⁺ derivadas de sangre de cordón umbilical, se encontró un aumento en la expresión de los miR-221 y miR-222. Posteriormente se apreció una disminución en la expresión de estos miARNs en las mismas células pero ya diferenciadas al linaje eritropoyético.

El análisis bioinformático sugirió que el ARNm *c-Kit* (receptor para el factor de crecimiento de la célula madre hematopoyética y se identifica en la superficie celular por el marcador CD 117) puede ser el posible blanco para estos miARNs, puesto que sus niveles de expresión se correlacionan inversamente (14).

Estudios recientes efectuados en células progenitoras hematopoyéticas obtenidas de cultivos de médula ósea y de sangre periférica sugieren que los

miARNs 17, 24, 146, 155, 128 y 181 están involucrados en la transición de la célula madre hematopoyética al progenitor linfoide y mieloide común, mientras que los miARNs 24a y 17 inhiben la diferenciación de la célula madre hematopoyética a dichos progenitores (15).

Todo esto refuerza el concepto de que los miARNs tienen una función importante en la diferenciación y el mantenimiento de determinados estadios de maduración hematopoyéticos.

- **miARNs y leucemias**
 - **miARN y leucemia linfocítica crónica (LLC)**

La alteración cromosómica más frecuente en los pacientes con LLC es la deleción en el cromosoma 13(13q14), en esta región se encuentran los genes que codifican para dos transcritos miR-15a y miR-16-1. La disminución de la expresión de estos miARNs fue demostrada en el 68% de los pacientes con LLC (11). Se conoce que la expresión de la proteína BCL-2(con actividad antiapoptótica) se correlaciona inversamente con la expresión de los citados miARNs y se ha demostrado que la sobreexpresión de esos miARNs provoca una disminución de los niveles proteicos de BCL-2 e induce la apoptosis. Por lo que se ha considerado que ellos pueden aportar una posible opción terapéutica para bloquear esa proteína.

Otros miARNs con función oncosupresora son el miR-29b y el miR-181b; ellos regulan la expresión del gen TCL, oncogén que interviene en la progresión de este tipo de leucemia (11).

- **miARN y leucemia linfocítica aguda (LLA)**

En un estudio del perfil de expresión de miARN realizado en muestras de médula ósea de 18 pacientes con LLA y 54 con leucemia mieloide aguda, se observaron diferencias de expresión en 27 miARNs, entre ellos la expresión de 4 miARNs (128a, 128b, let-7b y 223) se podían distinguir evidentemente entre ambos tipos de leucemia con una precisión del 97 al 99%. Específicamente en la LLA el miR-128a y el miR-128b aparecían sobreexpresados y el let-7b y el miR-223 subexpresados (16).

En recientes estudios se han identificado 8 nuevos miARNs en pacientes con LLA; de ellos los miARNs 708 y 196b se expresaban de forma diferente dentro de los subtipos de LLA (con o sin mutaciones en el gen MLL) (17). Esto sugiere que los perfiles de expresión de los miARNs pueden contribuir a la clasificación de los diferentes subtipos de LLA.

En un paciente con LLA con precursores de células B en que se estudió el miR-125b se encontró que las células leucémicas portaban una inserción del pre-miARN en el locus de la cadena pesada de la inmunoglobulina. Aunque los investigadores no pudieron determinar cómo se modulaba la expresión del mir-125b-1 en las células leucémicas, este estudio apoya la idea de que funcione como un oncogén (18).

- **miARN y leucemia mieloide aguda (LMA)**

Se ha demostrado la actividad funcional y pronóstico de los miARN en la LMA, ya sea por aumento en su expresión (como oncogenes) o en el silenciamiento (como genes oncosupresores).

En un estudio comparativo de 50 pacientes con LMA y 20 controles, se apreció que los niveles de expresión del miR-143 en los pacientes leucémicos eran significativamente menores, pero se incrementaron después de la remisión completa de la enfermedad (19).

En otras investigaciones se ha demostrado la relación de los miARNs con diferentes subtipos de LMA, así como su valor predictivo. Los miARNs 382, 134, 376a, 127, 299, 5p y 323 están sobreexpresados en la leucemia promielocítica, mientras que los miARNs let-7b y let-7c estaban infraexpresados en pacientes con t (8; 21) e inversión del cromosoma 16 (20). Se conoce que let-7 regula oncogenes de la familia RAS.

En los pacientes con t (8; 21) la oncoproteína AML1/ETO induce el silenciamiento del miR-223, por remodelación de la cromatina del gen que lo codifica. Este miARN se conoce que tiene una importante participación en la ontogenia mieloide normal (21).

También se ha podido comprobar que la sobreexpresión del miR- 126 inhibe la apoptosis e incrementa la viabilidad in vitro de las células de la LMA (22).

Estas diferencias de expresión de los miARNs en los distintos subtipos de LMA pudieran ser utilizados en el futuro tanto en el diagnóstico, como en el pronóstico y en el tratamiento.

- **miARN y leucemia mieloide crónica (LMC)**

Investigaciones relativamente recientes han mostrado que en las leucemias con cromosoma Filadelfia positivo, el gen que codifica al miR-203 se encuentra inactivo por mecanismos epigenéticos (metilación del ADN). El miR-203 controla los niveles de expresión del oncogén ABL activado en estas leucemias debido a la translocación entre los cromosomas 9 y 22, que genera un gen de fusión BCR-ABL y el cromosoma Filadelfia(Ph). La reexpresión de miR-203 es capaz de reducir los niveles de las proteínas ABL y de BCR-ABL y de inhibir la proliferación celular. Estos resultados demuestran, que los miARNs pueden modular la expresión de genes de fusión específicos de tumores hematológicos. El control de la expresión de este miARN podría tener efectos terapéuticos beneficiosos en las leucemias que expresen ABL o BCR-ABL (Ph+) (23).

Por otro lado, se ha reportado que la baja expresión del miR-328 está asociada con la progresión de la LMC a crisis blástica (24).

También son de gran interés los estudios hechos en líneas celulares que mostraban sobreexpresión del grupo (clúster) miR-17-92 (miR-17-5p, miR-17-3p, miR-19a, miR-20, miR-19b y miR-92-1) en la fase crónica de la LMC pero no en la crisis blástica. Además se demostró que el imatinib disminuía la expresión de estos miARNs controlando la fase crónica de la enfermedad (25).

- **miARN y linfomas**

En investigaciones realizadas en linfomas inducidos en modelos animales se identificaron 41 miARNs inactivados, la cuarta parte de ellos regulaban la expresión del oncogén MYC. La reexpresión de estos miARNs era capaz de disminuir los niveles de MYC y prevenir la proliferación de las células tumorales (26).

A su vez en otro trabajo se demostró que MYC como factor de transcripción induce la expresión de los genes localizados en la región cromosómica 13q31-32, que codifican para los miARNs miembros del grupo miR-17-92 y una vez transcritos estos miARNs participan en la regulación de la expresión del gen E2F1. Este gen se traduce en una proteína E2F1 que es un factor de transcripción que participa en el control del ciclo celular y en la acción de las proteínas supresoras de tumores (27).

También se ha señalado que el miR- 155 se encuentra sobreexpresado en muchas variedades de linfomas, y junto a los miR-21 y miR-221 son marcadores de mal pronóstico en el linfoma difuso de células grandes (28).

- **miARN y mieloma múltiple (MM)**

Varios estudios relacionan las alteraciones de los perfiles de expresión de los miARNs con el diagnóstico, patogénesis y pronóstico en el mieloma múltiple (29, 30, 31).

En pacientes con MM el estudio del perfil de expresión de los miARNs demostró su participación en la regulación de los genes involucrados en la patogénesis de la enfermedad. Los perfiles de expresión de los miARNs 32, 21, grupo 17-92, 106-25, 181a y 181b estaban sobreexpresados. Específicamente los miARNs del clúster 17-92 y el 32 estaban relacionados con la expresión del gen supresor de señales de citocina 1(SOCS-1, del inglés supresor of cytokine signaling 1). Este gen se traduce en la proteína de igual nombre e inhibe las señales de interleucina- 6, y de citocinas importantes en la proliferación de las células del MM. (32)

En estudio realizado se observó diferencias significativas entre los perfiles de expresión de los miARNs de las células plasmáticas normales y las de gammapatías monoclonal de significado incierto. Varios de los miARNs que se expresaron diferencialmente en las gammapatías también se mostraron en el MM. Además se pudo discriminar los subtipos moleculares de MM con la ayuda de los perfiles de expresión de los miARNs y las alteraciones citogenéticas, demostrando su potencial pronóstico y diagnóstico (33)

- **miARNs y síndromes mielodisplásicos (SMD)**

Investigaciones también recientes sugieren la contribución de los miARNs en la patogénesis y progresión de los SMD (34,35).

En un estudio realizado en 42 pacientes con SMD y 45 controles, se identificaron 13 miARNs. De ellos las expresiones de los miR-378, miR- 632 y miR- 636 mostraron una alta discriminación entre los pacientes con SMD y el

grupo control. Además se pudo predecir muchos de los genes dianas regulados por estos miARNs que caracterizan al SMD (36).

Específicamente en el síndrome 5q-, subtipo de SMD se estudió la expresión de los miARNs codificados por genes que se localizan en esa región cromosómica (brazo largo del cromosoma 5), lo que se relacionó con la pérdida de dos miARNs (el miR- 145 y el miR-146a), que se encuentran incrementados en la célula madre progenitora hematopoyética. Además se identificó la proteína adaptadora contenida en el dominio del receptor toll -interleucina-1 (TIRAP, del inglés toll- interleukin-1 receptor domain-containing adaptor protein) y al factor 6 asociado al receptor de factor de necrosis tumoral (TRAF6) (del inglés tumor necrosis factor receptor-associated factor 6) como posibles dianas de esos miARNs. Al producir el silenciamiento de estos miARNs en conjunto o la expresión forzada de TRAF6 en células madre progenitora hematopoyética de ratón originó trombocitosis, ligera neutropenia y displasia megacariocítica (37)

El desarrollo de microarreglos específicos para conocer el perfil de expresión de los miARNs ha permitido establecer su importante participación en la etiopatogenia del cáncer (38). Al igual que los genes que codifican para proteínas, los miARNs participan en los eventos de transformación oncogénica así como en el progreso de la enfermedad. Sin embargo, aún la dificultad radica en descifrar si las alteraciones en su expresión son eventos primarios o secundarios. Sin dudas, el mejor conocimiento de la biología y funcionamiento de los miARNs contribuirá a la mejor comprensión de los mecanismos moleculares que intervienen en el cáncer y a la proyección de nuevos enfoques terapéuticos contra esta enfermedad. En particular en la especialidad de hematología ofrecer grandes perspectivas como posibles biomarcadores auxiliares en el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades oncohematológicas y también aunque en un plazo probablemente más largo para la aplicación de una terapéutica molecular específicamente orientada.

La información presentada en este trabajo evidencia los extraordinarios avances que se han logrado en el conocimiento de los miARNs, sus mecanismos de acción y sus potencialidades diagnósticas y terapéuticas en oncohematología. Sin embargo, no se puede obviar que el cáncer en general es una enfermedad muy compleja en la que aún se requieren investigaciones más amplias para su mejor comprensión, particularmente a nivel molecular. La ampliación de las investigaciones de los miARNs indudablemente apoyadas por el acelerado avance de la bioinformática y el desarrollo de la biología molecular, la bioingeniería molecular con preparación de moléculas "inteligentes"; contribuirán a la búsqueda de nuevas y más eficientes alternativas de tratamientos moleculares, Esto seguramente proporcionaría estrategias terapéuticas más efectivas que permitan la eliminación selectiva de las células malignas, control de la enfermedad y una mayor calidad de vida de los pacientes.

Referencias

- (1) Wikipedia. Oncogén. Disponible en: <http://en.wikipedia.org/wiki/Oncogén>. (Visitada 20-7-11)
- (2) Dragomira N, Draga T. RNA interference-regulation and application in Oncology. *J Cancer Mol.* 2008; 4(3): 67-77.
- (3) Cheng A, Byrom M, Shelton J, Ford L. Antisense inhibition of human miRNAs and indications for an involvement of miRNA in cell growth and apoptosis. *Nucleic Acids Res.* 2005 Mar 1; 33(4): 1290-7.
- (4) Peralta- Zaragosa O, Bermúdez –Morales VH, Madrid-Marina V. RNA de interferencia: biogénesis, mecanismos moleculares y sus aplicaciones en cáncer cervical. *Rev Invest Clín.* 2010 Enero- Febrero; 62(1): 63- 80.
- (5) Ambros V, Bartel B, Bartel DP, Burge CB, Carrington JC, Chen X et al. A uniform system for microRNA annotation. *RNA.* 2003 Mar; 9(3): 277-9.
- (6) Lavaut K, Hernández P. Contribución de la genética moderna al desarrollo de la reprogramación celular. *Rev. Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2010; 26(4):293-305.
- (7) Wikipedia. microRNA. Disponible en: <http://en.wikipedia.org/wiki/microRNA>. (Visitada 20-7-11)
- (8) Vasudevan S, Tong Y, Steitz JA: Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation. *Science.* 2007 Dec 21; 318(5858): 1931-4.
- (9) Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C.elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementary to *lin-14*. *Cell.* 1993 Dec; 75: 843-54.
- (10) miRBase: the microRNA database. Disponible en:<http://www.mirbase.org/index.shtml>
- (11) Calin GA, Domitru CD, Shimizu M. Frequent deletions and down- regulation of microRNA genes miR-15 and miR- 16 at 13q 14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002 Nov; 99(24): 15524- 9.
- (12) Ma L, Weinberg RA. Micromanagers of malignancy: role of microRNAs in regulating metastasis. *Trends Genet.* 2008 Sep;24(9):448-56
- (13) Chen CZ, Li L, Lodish HF, Bartel DP. MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation. *Science.* 2004 Jan; 303(5654): 83-6.
- (14) Fellin N, Fontana L, Pelosi E. MicroRNAs 221 and 222 inhibit normal erythropoiesis and erythroleukemic cell growth via kit receptor down- modulation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005 Dec; 102(50): 18081-6.
- (15) Bhagavathi S, Czader M. MicroRNAs in Benign and Malignant Hematopoiesis. *Arch Pathol Lab Med.* 2010 Sep; 134(9): 1276-81.

- (16) Mi S, Lu J, Sun M, Li Z, Zhang H, Neilliy MB, et al. MicroRNA expression signature accurately discriminate acute lymphoblastic leukemia from acute myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007 Dec 11; 104(50): 19971-6.
- (17) Shotte D, Chau JCK, Sylvester G, Liu G, Chen C, van der Velden VH, et al. Identification of new microRNA genes and aberrant microRNA profiles in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2009 Feb; 23(2): 313-22.
- (18) Bousquet M, Harris MH, Zhou B, Lodish HF. MicroRNA miR-125b causes leucemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010 Dec 14; 107(50): 21558-63.
- (19) Zhang YY, Zhenq YQ, Li XY, Wu DS, Xie SL, Shen JZ. Differential Expression of miR-143 in Bone Marrow Cells between Acute Leukemia Patients and Normal People and Its Significance. *Zhonqquo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2011 Mar; 19(2): 308- 11.
- (20) Jongen – Laurencic M, Sun SM, Dijkstra K, Valk PJ, Lowenberg B, et al. MicroRNA expression profiling in relation to the genetic heterogeneity of acute myeloid leukemia. *Blood* 2008 May 15; 111(10): 5078-85.
- (21) Fabbri M, Croce CM, Calin GA. MicroRNAs in the ontogeny of leukemias and lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 2009 Feb; 50(2): 160-70.
- (22) Li Z, Chen J. In vitro functional study of miR-126 in leukemia. *Methods Mol Biol*. 2011; 676: 185-95.
- (23) Bueno MJ, Pérez de Castro I, Gómez de Cedrón M, Santos J, Calin GA, Ciquadosa JC, et al. Genetic and epigenetic silencing of microRNA- 203 enhances ABL1 and BCR-ABL1 oncogene expresión. *Cancer Cell*. 2008 Jun; 13(6): 496-506.
- (24) Eiring AM, Harb JG, Neviani P, Garton C, Oaks JJ, Spizzo R, et al. miR-328 functions as an RNA decoy to modulate hnRNP E2 regulation of mRNA translation in leukemic blasts. *Cell*. 2010 Mr 5; 140(5): 652–65.
- (25) Venturini L, Battmer K, Castoldi M, Shulteis B, Hochhaus A, Muckenthaler MU, et al. Expression of the miR-17-92 polycistron in chronic myeloid leukemia CD 34⁺ cells. *Blood*. 2007 May 15; 109(10): 4399-405.
- (26) Bueno MJ, Gómez de Cedrón M, Gómez López G, Pérez de C, Di Lisio L, Montes Moreno S, et al. Combinatorial effects of microRNAs to suppress the Myc oncogenic pathway. *Blood*. 2011 Jun 9; 117(23): 6255-66.
- (27) Bueno MJ, Gómez de Cedrón M, Laresgoiti V, Fernández- Piqueras J, Subyaga AM, Malumbres M. Multiple E2F- induced microRNAs prevent replicate stress in response to mitogenic signaling. *Mol Cell Biol*. 2010 Jun; 30(12): 2983-95.
- (28) Navarro A, Díaz T, Monzó M. MicroRNA y tumores hematológicos. *Haematologica/ edición española*. 2009; 94(Extra1): 288-94.
- (29) Gatt ME, Zhao JJ, Ebert MS, Zhang Y, Chu Z, Mani M, et al. MicroRNAs 15a/16-1 function as tumor suppressor genes in multiple myeloma. *Blood*. 2010 Oct; 20.
- (30) Li Cm, Chen LJ, Li JY. MicroRNA and multiple myeloma. *Zhongguo Shi Yan Xue Za Zhi*. 2011 Feb; 19(1): 244-8.

- (31) Chi J, Ballabio E, Chen XH, KuAjec R, Taylor S, Hay D, et al. MicroRNA expression in multiple myeloma is associated with genetic subtype, isotype and survival. *Biol Direct*. 2011 My 18; 6(1): 23.
- (32) Pichiorri F, Suh SS, Ladetto M, Kuehl M, Palmbo T, Drandi D, et al. MicroRNAs regulate critical genes associated with multiple myeloma pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Sept 2; 105(35): 12885-90.
- (33) Calvo KR, Langgren O, Roccaro AM, Ghobrial IM. Role of microRNAs from monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma. *Semin Hematol*. 2011 Jan; 48(1): 39-45.
- (34) Beck D, Ayers S, Wen J, Brandil MB, Pham TD, Webb P, et al. Integrative analysis of next generation sequencing for small non- coding RNAs and transcriptional regulation in myelodysplastic syndromes. *BMC Medical Genomics*. 2011 Feb; 4:19.
- (35) Gaken J, Mohamedali A, Twine N, Westwool N, Czepulkowski B, Chehade S, et al. P054 MicroRNA expression profiling of high and low risk MDS. *Leukemia Research*. 2009 My; 33(9): 590.
- (36) Erdogan B, Facey C, Qualtieri J, Tedesco J, Rinker E, Ben Isett R, et al. Diagnostic microRNAs in myelodysplastic syndrome. *Exp Hematol*. 2011 Jun; 15
- (37) Sarczynowski DT, Kuchenbauer F, Argiropoulos B, Sung S, Morin R, Muranyi A, et al. Identification of miR-145 and miR-146a as mediators of the 5q-syndrome phenotype. *Nat Med*. 2010 June; 16(1): 49-58
- (38) Lee YS, Dutta A. MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2009; 4: 199-227

Autores:

DrC Porfirio Hernández Ramírez

Doctor en Ciencias

Especialista de Segundo Grado de Hematología

Vicedirector de Investigaciones del Instituto de Hematología e Inmunología

Email: ph@hemato.sld.cu

Dra Kalia Lavaut Sánchez

Especialista de Primer Grado de Genética Clínica

Instituto de Hematología e Inmunología

Email: klavaut@infomed.sld.cu

Presentado: 1 de agosto de 2011

Aprobado para publicación: 18 de diciembre de 2011