



Importancia de los microARN en el diagnóstico y desarrollo de enfermedades

María Guadalupe Rico-Rosillo,^a Gloria Bertha Vega-Robledo,^b Diego Oliva-Rico^c

The role and importance of the microRNAs in the diagnosis and development of diseases

MicroRNAs are small non-coding ribonucleic acids of endogenous nature. They persist in various groups of eukaryotes and perform critical functions during the development and the cell homeostasis. They have from 19 to 25 nucleotides in length and regulate the translation of the target RNA messenger (mRNA). MicroRNAs can inhibit its translation, stabilizing it or inducing its degradation. They regulate the genetic expression and are involved in the control of cellular functions (the differentiation, the proliferation, the apoptosis and the metabolism). They are also involved in the response to stress, the angiogenesis, the oncogenesis and in cardiovascular functions. That is the reason why their abnormal expressions are associated to many pathological conditions. The aim of this review was to describe the importance of microRNAs, their biological origin and their role in various diseases, such as cancer, diabetes, obesity, and neurological disorders. The microRNAs are an attractive therapeutic target because it has been observed that just one of them can regulate several genes and it could influence all the signaling route; besides, they could inhibit themselves *in vivo* without adverse effects related to the usual therapeutic agents. Since they can be detected in serum, plasma, urine and saliva samples in a stable, reproducible and consistent form between individuals of the same species, we expect them to be useful as biomarkers for the clinical diagnosis and the monitoring of diseases.

Keywords	Palabras clave
MicroRNAs	MicroARNs
Biomarkers	Biomarcadores
Diabetes mellitus	Diabetes mellitus
Neoplasms	Neoplasias
Obesity	Obesidad

Del transcriptoma de los mamíferos, solo 3 % es ácido ribonucleico mensajero (ARNm) y el resto es ARN no codificante, como los ARN pequeños que incluyen a los microARN y a los pequeños ARN de interferencia, entre otros.¹

Los microARN son ARN pequeños no codificantes, de naturaleza endógena, que se encuentran conservados en varios grupos de eucariontes y que desempeñan funciones críticas durante el desarrollo y la homeostasis celular. Modulan la expresión de 30 % de los genes modificando su ARNm. Se ha identificado que son reguladores clave en la mayoría de los procesos biológicos llevados a cabo por los organismos multicelulares, como la diferenciación, la proliferación y la muerte celular.² Son secuencias de una longitud entre 19 y 25 nucleótidos que regulan la transcripción de un ARNm blanco, inhibiendo su traducción, estabilizándolo o llevándolo a su degradación. Pueden estar en regiones intergénicas o en intrones de genes que codifican proteínas y, con menor frecuencia, en exones. Se expresan en suero, plasma y en otros fluidos corporales en forma estable, lo que los hace atractivos para usarse como biomarcadores.

Está demostrado que la desregulación en la biogénesis y función de los microARN contribuye al desarrollo de enfermedades humanas, por lo que los microARN emergen como novedosas huellas para detectar algunas patologías.^{3,4} El primer microARN que se conoció fue un producto codificado por el gene *lin-4* que regula la proteína LIN14 en *Caenorhabditis elegans*; desde entonces, se han identificado en diferentes organismos por métodos experimentales o por predicciones computacionales.

Biogénesis

En mamíferos, los genes de microARN son transcritos en el núcleo por la ARN polimerasa II, sin embargo algunos microARN humanos son transcritos por la ARN polimerasa III. Se transcriben en su primera fase como un transcrito largo (200 nucleótidos), cuyo pro-

^aDivisión de Investigación

^bDepartamento de Medicina Experimental

^cUnidad de Investigación Biomédica en Cáncer, Instituto de Investigaciones Biomédicas-Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud

^{a,b,c}Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Distrito Federal, México

Comunicación con: María Guadalupe Rico-Rosillo
Teléfono y fax: (55) 5623 2332
Correo electrónico: gricor12@yahoo.com.mx

Los microARN son ácidos ribonucleicos pequeños no codificantes, endógenos, que se encuentran conservados en varios grupos de eucariontes y que desempeñan funciones críticas durante el desarrollo y la homeostasis celular. Son secuencias de una longitud entre 19 y 25 nucleótidos, que regulan la traducción de un ARN mensajero (ARNm) blanco, que inhiben su traducción, estabilizándolo o llevándolo a su degradación. Los microARN son reguladores de la expresión génica y participan en el control de procesos celulares como la diferenciación, la proliferación, la apoptosis y el metabolismo; también están involucrados en la respuesta al estrés, en la angiogénesis, la oncogénesis y los procesos cardiovasculares. De ahí que su desregulación o expresión anormal esté relacionada

con numerosas condiciones patológicas. Esta revisión describe la importancia de los microARN, su biogénesis y su participación en enfermedades como cáncer, diabetes, obesidad y trastornos neurológicos. Los microARN representan un atractivo blanco terapéutico porque se ha observado que uno solo puede regular a muchos genes blanco e influir en toda la vía de señalización; además, pueden inhibirse *in vivo* sin muchos de los efectos adversos relacionados con los agentes terapéuticos tradicionales. Dado que se pueden detectar en suero, plasma, orina y saliva en forma estable, reproducible y consistente entre individuos de la misma especie, se espera que puedan utilizarse como biomarcadores para el diagnóstico clínico y monitoreo de enfermedades.

Resumen

cesamiento se inicia en el núcleo y al final en el citoplasma por las enzimas ribonucleasas III Droscha y Dicer, respectivamente. Esto da origen a un precursor de microARN de aproximadamente 70 nucleótidos, que se caracteriza por una estructura de tallo y asa, que contiene la secuencia del microARN maduro y es transportado al citoplasma por la exportina-5, donde la enzima Dicer lo procesa en un microARN dúplex. Una cadena interactúa con el ARNm blanco y la cadena complementaria se degrada. El microARN maduro tiene aproximadamente 22 nucleótidos y su secuencia determina el blanco sobre el cual puede actuar, sin embargo, esto es muy difícil de definir ya que al no requerir una complementariedad de 100 %, un microARN puede tener 100 o más blancos diferentes y, a la inversa, cada gen blanco puede ser regulado por varios microARN. La especificidad está determinada por las bases pareadas en la región 5' del microARN.⁵

Un gen microARN se identifica con algunos de los siguientes criterios: expresión de los 22 nucleótidos por hibridación o clonación, que el transcrito forme estructura de tallo y asa *in silico* y la acumulación del precursor en ausencia de Dicer.⁶

Los microARN en condiciones normales y patológicas

Los microARN son reguladores de la expresión génica y participan en el control de procesos celulares como la diferenciación, la proliferación, la apoptosis y el metabolismo; también están involucrados en la respuesta al estrés, la angiogénesis, la oncogénesis⁷ y ciertos trastornos cardiovasculares, como el daño del miocardio, la enfermedad coronaria y la falla cardíaca.^{8,9}

Los microARN son fundamentales para la supervivencia de la célula, por ejemplo, si se impide su maduración por medio de delección de Dicer, aumenta la letalidad embrionaria. La participación en muchos

procesos biológicos hace probable que su desregulación o expresión anormal esté relacionada con numerosas condiciones patológicas como cáncer, diabetes y enfermedades neurológicas, entre otras.¹⁰ De tal forma, miR-122 se expresa preferentemente en hígado, miR-133a y miR-133b en músculo, y miembros de la familia de miR-302 en células madre.¹¹

Los microARN en cáncer

La expresión de algunos microARN es específica de tejidos o estados biológicos. Los cambios de sus niveles en plasma, suero y otros fluidos orgánicos se relacionan con diferentes enfermedades. Su expresión en cáncer se debe a que la mayoría está localizado en regiones genómicas relacionadas con cáncer. Existen datos que demuestran que su expresión anormal es una característica de los procesos neoplásicos.¹² Los

Cuadro I MicroARN relacionados con neoplasias

MicroARN	Blancos moleculares	Tipo de neoplasia
miR-141	TCF7L2	Cáncer de próstata
miR-126 y miR-182	EGFL7	Cáncer de vejiga
miR-125 y miR-200 ^a	ZEB1	Cáncer de células escamosas orales
miR-155, miR-197 y miR-182	TP53INP1	Cáncer de pulmón
Let-7	MYC	Cáncer de pulmón
miR-10b	HOXD10	Cáncer de mama
miR-34	BCL2	Cáncer de mama

TCF7L2 = *transcription factor 7-like 2*, EGFL7 = *EGF-like domain-containing protein 7*, ZEB1 = *zinc finger E-box-binding homeobox 1*, TP53INP1 = *tumor protein p53 inducible nuclear protein 1*, MYC = *v-myc myelocytomatosis viral oncogene homolog*, HOXD10 = *Homeobox D10*, BCL2 = *B-cell chronic lymphocytic leukemia/lymphoma 2*

cambios en su expresión y su alta estabilidad representan una ventaja, por lo que se proponen como biomarcadores de diagnóstico: la cantidad en suero de miR-141, por ejemplo, se usa para discriminar pacientes con cáncer prostático avanzado de individuos sanos,¹³ los niveles de miR-126 y miR-182 en orina ayudan a detectar cáncer de vejiga, y los niveles bajos de miR-125a y miR-200a en saliva se relacionan con carcinoma de células escamosas orales.

Zheng *et al.*¹⁴ evaluaron los niveles de microARN en pacientes con cáncer de pulmón y encontraron que miR-155, miR-197 y miR-182 estuvieron significativamente elevados comparados con los de sujetos sanos, lo que permitió discriminar, con alta especificidad y sensibilidad, entre todos los estadios de la enfermedad (incluyendo el estadio 1); además, hubo diferencias entre los pacientes que tenían metástasis o que recibían quimioterapia.

Los microARN pueden participar como oncogenes, en la supresión tumoral o en ambas funciones: los microARN miembros de la familia let-7 inhiben el crecimiento cancerígeno por reguladores clave de las vías mitóticas, como la proteína RAS; miR-10b promueve la metástasis por supresión de HOXD10, que es un regulador negativo de un gen relacionado con proliferación celular y metástasis.¹⁵ Por su parte, miR-125b funciona como oncogén y como supresor tumoral en diferentes tipos de cáncer o en distintas líneas celulares.

El gen supresor p53 controla la expresión de miR-34a y el oncogen MYC induce la expresión de varios microARN que participan en el control del ciclo celular y la apoptosis. Las mutaciones trunca-

das se encuentran en un grupo de cánceres humanos y alteran la expresión de los microARN maduros. Las mutaciones en Drosha, Dicer-1 y exportina-5 causan carcinogénesis; miR-372 y miR-373 tienen función oncogénica en tumores testiculares humanos e inhiben una cinasa dependiente de ciclinas (CDK2) mediada por p53. Por su parte, miR-21 está sobreexpresado en el cáncer mamario y en el pancreático (cuadro I).

Los microARN y los desórdenes neurológicos

Estudios recientes mostraron que miR-137, miR-181c, miR-9 y miR-29a/b están involucrados en la enfermedad de Alzheimer vía los niveles de ceramidas.¹⁶ Geekiyanage *et al.*¹⁷ encontraron que los niveles de microARN estuvieron regulados negativamente en el suero de pacientes con enfermedad de Alzheimer y con amnesia. Estos resultados sugieren que los microARN en circulación pueden ser marcadores tempranos para la enfermedad.

Los microARN y la diabetes

Existen estudios realizados *in vivo* e *in vitro* que muestran que los microARN se requieren para el desarrollo del páncreas, para la regulación de la glucosa, contribuyen en el control de las células β -pancreáticas maduras y tienen un papel especial en la diferenciación de los islotes pancreáticos. Además, participan en la regulación de la producción, secreción y acción de la insulina.^{18,19} Existen datos que indican que la

Cuadro II MicroARN relacionados con procesos biológicos

MicroARN	Blancos moleculares	Proceso biológico relacionado
miR-375	MTPN	Expresión del gen de insulina
miR-9	OC2	Inhibición de la secreción de insulina
miR-145	IRS1	Disfunción de la célula β pancreática
miR-192	SIP1	Patogénesis de la nefropatía diabética
miR-133	HERG	Corazón diabético
miR-7	IGF1R	Incremento de la producción de insulina
miR-29a, miR-132 y miR-222	DNMT3A	Expresión de la diabetes mellitus gestacional
miR-103/107	Fasn, C/EBP α	Metabolismo de ácidos grasos
miR-122	AMPK5	Regulación de los lípidos
miR-143	Leptina, ERK5, adiponectina,	Diferenciación de adipocitos
miR-222	Glut 4, PPAR γ	Expresión de adipocinas

MTPN = *myotrophin*, OC2 = *onecut transcription factor 2*, IRS1 = *insulin receptor substrate 1, gene*, SIP1 = *smad-interaction protein 1*, HERG = *human ether-a-go-go*, IGF1R = *insulin-like growth factor 1 receptor*, DNMT_{3A} = *DNA (cytosine-5-)-methyltransferase 3 alpha*, Fasn = *fatty acid synthase gene*, C/EBP α = *CCAAT/enhancer binding protein alfa*, AMPK5 = *5'AMP activated protein kinase*, ERK5 = *extracellular-signal-regulated kinase 5*, Glut4 = *glucose transporter type 4*, PPAR γ = *peroxisome proliferator activator receptor gamma 2*

cantidad de microARN (miR-146a, miR-21, miR-29a, miR-34a, miR-222 y miR-375) se expresa en diferente proporción en las células β -pancreáticas, en el tejido adiposo y en el músculo esquelético de modelos animales con diabetes mellitus tipos 1 y 2. En modelos animales se ha demostrado que hay correlación entre la alteración de la expresión de los microARN y el desarrollo de diabetes.

Kong *et al.*²⁰ estudiaron la presencia de miR-9, miR-29a, miR-30d, miR-34a, miR-124a, miR-146a y miR-375 en pacientes con diabetes tipo 2 de diagnóstico reciente, individuos prediabéticos e individuos susceptibles con tolerancia normal a la glucosa. Demostraron que miR-34a tuvo una diferencia significativa y la expresión de los siete microARN relacionados con diabetes estuvo elevada en forma significativa en pacientes con diabetes comparados con los prediabéticos y con los individuos susceptibles con tolerancia normal a la glucosa.

Cambios en la expresión de microARN en modelos animales de diabetes

Se ha observado que los niveles de varios microARN se modifican según los modelos animales para la diabetes mellitus tipo 2. La expresión de miR-34a y miR-146a estuvo aumentada en islotes pancreáticos aislados de ratones diabéticos obesos *db/db*.²¹ En un modelo de ratas con diabetes mellitus tipo 2 no obesas se observaron cambios en la expresión de microARN en diferentes tejidos. En músculo, por ejemplo, miR-29a y miR-29b estuvieron sobreexpresados al realizar la comparación con ratas sanas.

Los microARN están involucrados en las enfermedades relacionadas con la diabetes y hay variación en su expresión en varios órganos, incluyendo corazón y riñón: miR-1 y miR-133 estuvieron sobreexpresados en el corazón de conejos diabéticos y en muestras de ventrículos de pacientes diabéticos.^{22,23} El blanco de miR-133 es *hERG* (*the human ether-a-go-go-related gene*), gen que codifica para la subunidad alfa de un canal iónico de potasio en el corazón, que baja la actividad eléctrica en el corazón diabético. La sobreexpresión de miR-133 induce el síndrome LQTS (*long QT syndrome*), mientras que su inhibición resulta en hipertrofia cardíaca. TGF β y miR-192 están sobreexpresados en el glomérulo renal de ratones con diabetes mellitus tipos 1 y 2, lo que sugiere que miR-192 desempeña un papel en la patogénesis de la nefropatía diabética.

Los microARN y la diabetes gestacional

El mecanismo por el cual se desarrolla la diabetes mellitus gestacional aún se encuentra en discusión y se

han propuesto varias teorías; una de ellas se refiere a la participación de factores derivados del adipocito, particularmente los ácidos grasos libres y las adipocinas como TNF α , IL6, adiponectina y leptina. Asimismo, se ha propuesto a la proteína de unión al retinol como una nueva adipocina que desempeña un papel importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina fuera del embarazo.²⁴

Zhao *et al.*²⁵ proponen a los microARN como biomarcadores para predecir diabetes mellitus gestacional en etapas tempranas del embarazo. El miR-222 se relacionó con hiperglucemia y los niveles de expresión de los miR-132, miR-29a y miR-222 fueron significativamente diferentes entre las mujeres control y con diabetes mellitus gestacional.

El gen *insig 1* (inductor de insulina) se reportó como blanco de miR-29a y bloqueador de la activación proteolítica de SREBP (*sterol regulatory element binding proteins*). Krapivner *et al.*²⁶ mostraron que este gen participa en la homeostasis de la glucosa y actúa mediando la regulación de PKC2 (*carboxil kinase 2*), enzima clave en la glucólisis y gluconeogénesis de células hepáticas. Un estudio realizado por Du *et al.*²⁷ demostró que concentraciones altas de glucosa pueden reducir los niveles de miR-29a en células HK-2. Por otro lado, Zhao *et al.*²⁵ demostraron que el *knockdown* de miR-29a incrementa la expresión de *insig 1*, por lo tanto incrementa el nivel de expresión de PKC2, que puede permitir el incremento de glucosa. De ello se deduce que la expresión disminuida de miR-29a en el suero apunta a la elevación de glucosa en el suero y que es este microARN es un regulador negativo de la glucosa en suero.

Los microARN y la obesidad

En 2003 se tuvo la primera evidencia de la participación de microARN en el metabolismo de los lípidos: se encontró que miR-14 era necesario para el metabolismo normal de las grasas en *Drosophila melanogaster*. Por otro lado, en los mamíferos se ha observado que los microARN modulan la diferenciación de adipocitos, la homeostasis del colesterol y los lípidos en el hígado, así como la secreción y señalización de la insulina. Hay informes que muestran la relación entre la expresión de microARN específicos y la obesidad, con lo que apoyan su participación en el desarrollo patológico de la misma y pueden representar una diferente clase de reguladores adipogénicos con potencial de interés terapéutico.²⁸ Existe una correlación entre los miR-103/107 y los genes involucrados en el metabolismo de los ácidos grasos.²⁹ miR-143 participa en la diferenciación del adipocito (cuadro II).

Los microARN en la práctica clínica

Dado que los microARN son altamente estables y resistentes al manejo y se pueden determinar por varios métodos en tejido fresco o fijado, en suero, plasma, orina y saliva, se han propuesto como biomarcadores para la detección temprana, monitoreo y eficacia del tratamiento en ciertas enfermedades. Chen *et al.*³⁰ compararon microARN presentes en el suero de individuos sanos y pacientes con diabetes mellitus tipo 2: encontraron diferentes perfiles, que incluyeron tres microARN no relacionados con otras enfermedades.

Con el uso de microarreglos, otros autores evaluaron el perfil de expresión de microARN en el plasma de pacientes con diabetes mellitus: el nivel de expresión de miR-20b, miR-21, miR-24, miR-15, miR-126, miR-191, miR-197, miR-223, miR-320 estuvo disminuido.³¹

Los microARN representan potenciales blancos terapéuticos porque puede regular a muchos genes e influir totalmente en la vía de señalización, además de que pueden inhibirse *in vivo* sin muchos de los efectos adversos relacionados con los agentes terapéuticos tradicionales.^{32,33}

Los mecanismos por los cuales los microARN se protegen de la actividad endógena de la ribonucleasa no se conocen, sin embargo, una hipótesis es que están empaquetados dentro de exosomas o microvesículas

(de 30 a 100 nm), los cuales se liberan desde las células somáticas, incluyendo las células cancerosas.³⁴ Algunos autores sugieren la existencia de proteínas chaperonas en el sistema para exportar los microARN, que los protegen del medio ambiente extracelular. Recientes estudios muestran que la proteína unidora de la nucleofosmina 1 puede participar en la exportación, empaquetamiento y protección de los microARN extracelulares.³⁵

Conclusiones

Las huellas de expresión de los microARN tienen potencial en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento en diversas enfermedades humanas. Su estabilidad y presencia en niveles consistentes y reproducibles en sangre periférica humana y otros fluidos corporales hacen posible su cuantificación, y los convierte en potenciales biomarcadores para el diagnóstico clínico y en posibles blancos terapéuticos.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

- Bernardo BC, Charchar FJ, Lin RC, McMullen JR. A microRNA guide for clinicians and basic scientists: Background and experimental techniques. *Heart Lung Circ.* 2012;21(3):131-42.
- Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature.* 2004;431(7006):350-5.
- Zen K, Zhang CY. Circulating microRNAs: A novel class of biomarkers to diagnose and monitor human cancers. *Med Res Rev.* 2012;32(2):326-48.
- Xu J, Zhao J, Evan G, Xiao C, Cheng Y, Xiao J. Circulating microRNAs: Novel biomarkers for cardiovascular diseases. *J Mol Med (Berl).* 2012;90(8): 865-75.
- Bartel DP. MicroRNAs: Target recognition and regulatory functions. *Cell.* 2009;136(2):215-33. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3794896/>
- Borchert GM, Lanier W, Davidson BL. RNA polymerase III transcribes human microRNAs. *Nat Struct Mol Biol.* 2006;13(12):1097-101.
- Latronico MV, Catalucci D, Condorelli G. Emerging role of microRNAs in cardiovascular biology. *Circ Res.* 2007;101(12):1225-36.
- van Rooij E, Marshall WS, Olson EN. Toward microRNA-based therapeutics for heart disease: The sense in antisense. *Circ Res.* 2008;103(9):919-28. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC18948630/>
- Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, Li Q, Li Y, He J, et al. Circulating microRNA: A novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J.* 2010;31(6):659-66.
- Chang TC, Mendell JT. MicroRNAs in vertebrate physiology and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2007;8:215-39.
- Barroso-del Jesús A, Lucena-Aguilar G, Menéndez P. The miR-302-367 cluster as a potential stemness regulator in ESCs. *Cell Cycle.* 2009;8(3):394-8.
- Cortez MA, Bueso-Ramos C, Ferdin J, López-Berestein G, Sood KA, Kalin AG. MicroRNAs in body fluids—the mix of hormones and biomarkers. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8(8):467-77. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC21647195/>
- Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(30): 10513-8. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2492472/>
- Zheng D, Haddadin S, Wang Y, Gu LQ, Perry MC, Freter CE, et al. Plasma microRNAs as novel biomarkers for early detection of lung cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2011;4(6):575-86. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC21904633/>
- Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumor invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. *Nature.* 2007;449:682-8.
- Schonrock N, Ke YD, Humphreys D, Staufenbiel M, Iltner LM, Preiss T, et al. Neuronal microRNA deregulation in response to Alzheimer's disease amyloid-be-

- ta. PLoS One. 2010;5(6):11070. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2884018/>
17. Geekiyanage H, Jicha GA, Nelson PT, Chan C. Blood serum miRNA: Non-invasive biomarkers for Alzheimer's disease. *Expl Neurol.* 2012;235(2):491-6. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3361462/>
 18. Guay C, Roggli E, Nesca V, Jacovetti C, Regazzi R. Diabetes mellitus, a microRNA-related disease? *Transl Res.* 2011;157(4):253-64.
 19. Kolfchoten IG, Roggli E, Nesca V, Regazzi R. Role and therapeutic potential of microRNAs in diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(Suppl 4):118-29.
 20. Kong L, Zhu J, Han W, Jiang X, Xu M, Zhao Y, et al. Significance of serum microRNAs in pre-diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: A clinical study. *Acta Diabetol.* 2011;48(1):61-9.
 21. Lovis P, Roggli E, Laybutt DR, Gattesco S, Yang JY, Widmann C, et al. Alterations in microRNA expression contribute to fatty acid-induced pancreatic beta-cell dysfunction. *Diabetes.* 2008;57(10):2728-36.
 22. Chen JF, Mandel EM, Thomson JM, Wu Q, Callis TE, Hammond SM, et al. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation. *Nat Genet.* 2006;38(2):228-33.
 23. Xiao J, Luo X, Lin H, Zhang Y, Lu Y, Wang N, et al. MicroRNA miR-133 represses HERG K⁺ channel expression contributing to QT prolongation in diabetic hearts. *J Biol Chem.* 2007;282(32):28656. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/21961173/>
 24. Saucedo R, Zárate A, Basurto L, Hernández M, Puello E, Galván R, et al. Relationship between circulating adipokines and insulin resistance during pregnancy and postpartum in women with gestational diabetes. *Arch Med Res.* 2011;42(4):318-23.
 25. Zhao Ch, Dong J, Jiang T, Shi Z, Yu B, Zhu Y, et al. Early second-trimester serum miRNA profiling predicts gestational diabetes mellitus. *PLoS One.* 2011; 6(8):e23925.
 26. Krapivner S, Chernogubova E, Ericsson M, Ahlbeck-Glader C, Hamsten A, van 't Hooft FM. Human evidence for the involvement of insulin-induced gene 1 in the regulation of plasma glucose concentration. *Diabetologia.* 2007;50(1):94-102.
 27. Du B, Ma LM, Huang MB, Zhou H, Huang HL, Shao P, et al. High glucose down-regulates miR-29-a to increase collagen IV production in HK-2 cells. *FEBS Lett.* 2010;584(4):811-6.
 28. Nakanishi N, Nakagawa Y, Tokushige N, Aoki N, Matsuzaka T, Ishii K, et al. The up-regulation of microRNA-335 is associated with lipid metabolism in liver and white adipose tissue of genetically obese mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;385(4): 492-6.
 29. Parra P, Serra F, Palou A. Expression of adipose microRNAs is sensitive to dietary conjugated linoleic acid treatment in mice. *PLoS One.* 2010;5(9):e13005. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2946340/>
 30. Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, et al. Characterization of microRNAs in serum: A novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res.* 2008;18(10):997-1006. Disponible en <http://www.nature.com/cr/journal/v18/n10/full/cr2008282a.html>
 31. Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, Willeit P, Mayr U, Prokopi M, et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. *Circ Res.* 2010;107(6):810-7. Disponible en <http://circres.ahajournals.org/content/107/6/810.long>
 32. Seto AG. The road toward microRNA therapeutics. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010;42(8):1298-305.
 33. Montgomery RL, van Rooij E. Therapeutics advances in microRNA targeting. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57(1):1-7.
 34. Rabinowits G, Gercel-Taylor C, Day JM, Taylor DD, Kloecker GH. Exosomal microRNA: A diagnostic marker for lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2009;10 (1):42-6.
 35. Wang K, Zhang S, Weber J, Baxter D, Galas DJ. Export of microRNAs and microRNA-protective protein by mammalian cells. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38(20):7248-59. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2978372/>