

miARN EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DE LA PIEL

miRNAs in inflammatory skin diseases

María C Hernández¹, Roseisela García²

Resumen

En los años 90 se realizó el descubrimiento de ARN de un tamaño sorpresivamente pequeño y que tienen una extensa actividad en la regulación génica en los seres humanos y debido a esto fueron llamados microARN (miARN). Los miARN son una familia de ARN pequeños no codificantes de aproximadamente 22 nucleótidos derivado de un ARN primario del genoma humano. El proceso de maduración celular de los miARN se inicia con la transcripción de un miARN primario, para después de varios procesos moleculares dar origen al miARN maduro interrumpiendo la traducción o degradando al ARN mensajero. Se sabe que los miARN están implicados en diversos procesos celulares en piel sana y enferma (psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto), lo que indica su participación en los procesos fisiopatológicos fundamentales de estas entidades. Diversos estudios han demostrado las implicaciones clínicas de los miARN en las enfermedades inflamatorias dermatológicas, desde la perspectiva diagnóstica como terapéutica. En consecuencia, el potencial clínico de los miARN como biomarcadores y como posibles dianas terapéuticas en las enfermedades de la piel está en aumento. En un futuro, se logrará establecer la importancia de los miARN en la biología de la piel, abriendo el camino para las nuevas aplicaciones diagnósticas y terapéuticas basadas en miARN en dermatología.

Palabras clave: miARN, miARN no codificante, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, biomarcadores.

Abstract

In the 1990s, was performed the discovery of RNAs of a surprisingly small size and having an extensive activity in gene regulation in humans and because of this they were

called microRNA (miRNA). The miRNAs are a family of small non-coding RNAs of approximately 22 nucleotides derived from a primary RNA of the human genome. The cellular maturation process of the miRNA begins with the transcription of a primary miRNA, after several molecular processes give rise to the mature miRNA interrupting the translation or degrading the messenger RNA. It is known that miRNAs are involved in various cellular processes of both healthy and diseased skin, some miRNAs appear to be aberrantly expressed in various inflammatory skin diseases (psoriasis, atopic dermatitis, and allergic contact dermatitis) which indicates their participation in the fundamental pathophysiological processes of these entities. Several studies have demonstrated the clinical implications of miRNAs in dermatological inflammatory diseases, from a diagnostic perspective as a therapeutic approach. Consequently, the clinical potential of miRNAs as biomarkers and as potential therapeutic targets in skin diseases is increasing. In the future, it will be possible to establish the importance of miRNAs in skin biology, opening the way for new diagnostic and therapeutic applications based on miRNA in dermatology.

Key Words: miRNA, non-coding miRNA, psoriasis, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis, biomarkers.

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de nuevos sistemas de regulación génica bajo el control de microARN ha tenido un impacto significativo en la biología molecular, incrementándose debido a la predicción bioinformática. Se ha descrito que estas moléculas regulan funciones celulares, por lo que no es sorprendente que estén implicados en una gran variedad de enfermedades.^(1,2)

El ADN es un polímero lineal, en el cual está codificada la información genética, compuesto por 4

Recibido: 13/10/2016 Aceptado: 15/12/2016

Declaración de conflicto de interés de los autores: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

1. Residente de 3er año de Dermatología, Hospital Universitario de Caracas. Correo: machy_rola@hotmail.com

2. Especialista en Dermatología, Hospital Universitario de Caracas: coordinadora de Postgrado, Adjunto de la consulta externa, Adjunto de la consulta de linfoma cutáneo. Correo: roseiselagarcia@gmail.com

nucleótidos distintos: las purinas (adenina- guanina) y las pirimidinas (citosina- timina) cada una compuesta por un azúcar, una base y el grupo fosfato.⁽²⁾

La doble cadena de ADN sirve como plantilla para originar el ARN mensajero (ARNm), este es un polímero de nucleótidos con esencialmente las mismas bases que el ADN. El proceso mediante el cual se produce ARNm a partir de ADN se denomina transcripción, luego el ARNm es transportado del núcleo al citoplasma de la célula, en donde es sometido al proceso de traducción para formar proteínas, elementos que finalmente realizan las acciones celulares.⁽²⁾

Las regiones del ADN que codifican secuencias de proteínas se denominan exones, estas están separadas por intrones las cuales no codifican proteínas y tienen principalmente funciones reguladoras.⁽³⁾ En el ARN, la estabilidad de la transcripción puede determinar cuánto tiempo persiste en la célula y la cantidad de proteína que se sintetiza. Las proteínas, pueden cambiar a la forma activa mediante modificaciones químicas, tales como fosforilación o pueden ser destruidas por la vía de la ubiquitina.⁽²⁾

Las autoras hacen una revisión crítica de la literatura en microARN y su rol en las enfermedades dermatológicas inflamatorias más frecuentes.

DESARROLLO

El primer descubrimiento de los microARN se realizó en el año 1993, cuando se analizaron genéticamente nematodos, específicamente las lombrices *Caenorhabditis elegans*, se observó mutaciones en dos de sus genes llamados lin-4 y lin-14, los cuales provocaron falla en su maduración y diferenciación.⁽⁴⁾

Además de la caracterización del gen lin-4, sorpresivamente se determinó que este era una molécula de ARN que estaba formada por 22 nucleótidos. Ese mismo año, se descubrió la regulación de lin-4 sobre lin-14 demostrándose la función reguladora de los miARN. Se propuso entonces un modelo molecular en donde la traducción del ARNm lin-14 a proteínas era inhibida por la unión de la pequeña molécula lin-4 a la región 3' no traducida de lin-14.^(4,5)

El descubrimiento de la función del miARN lin-4 como regulador del desarrollo de estas lombrices fue seguido por el descubrimiento de let-7, otro miARN involucrado también en la regulación del desarrollo, este gen se conservó en las lombrices y en otras especies animales, como los seres humanos demostrándose el funcionamiento de los miARN en diferentes especies.⁽⁶⁾

El uso de técnicas de clonación y algoritmos de predicción computarizados han permitido identificar

miRNAs en el genoma humano. Hasta la fecha se han encontrado cerca de 2500 miARN en humanos, esto hace que los miRNA sean uno de los principales reguladores de la expresión génica en los seres humanos (aproximadamente un tercio de todos los genes).⁽⁷⁾

Los miARN son una familia de ARN pequeños no codificantes de aproximadamente 22 nucleótidos derivado de un ARN primario del genoma humano. El proceso de maduración celular de los miARN se inicia con la transcripción del miARN primario (pri-miARN), el cual está formado por cientos a miles de nucleótidos de regiones no codificantes del genoma. Los nucleótidos de miARN primario interactúan entre sí formando pares complementarios promoviendo que el ARN forme estructuras secundarias denominadas tallo-bucle u horquillas.⁽⁸⁾

Las estructuras moleculares de las horquillas son reconocidas por un complejo proteico microprocesador nuclear que incluye una enzima denominada Drosha (ARNasa III) y una proteína de unión a ARN de doble cadena DGCR8 (DiGeorge syndrome critical región 8) su función es escindir la estructura de horquilla del miARN primario para originar el precursor miARN (pre-miARN) de 60 a 70 nucleótidos aproximadamente con una estructura tallo-bucle de doble cadena.⁽⁸⁾

El pre-miARN es transportado del núcleo al citoplasma a través de la proteína Exportina-5 y su estructura de tallo-bucle es escidida por la endonucleasa Dicer en miARN maduro de doble cadena dúplex (miRNA: miARN *) de 22 nt de longitud.⁽⁹⁾

Ambas cadenas de los brazos 5' y 3' de pre-miARN se pueden convertir en miARN maduro de una sola cadena, o pueden ser degradados por Argonautas (Ago), los cuales son ARNasa catalíticamente activas en un complejo de proteínas llamado complejo silenciador inducido por ARN (RISC) separando las dos cadenas de ARN. El miARN maduro de una sola cadena es guiado a las regiones 3' no traducidas del ARNm en donde se une interrumpiendo la traducción o degradando el ARNm. El aumento del miARN provoca regulación a la baja de la expresión del ARNm, mientras que su disminución induce regulación a la alza de la expresión génica.^(4,9) Figura 1.

Es importante conocer la nomenclatura de los miARN utilizada en miRBase:

1. "miR" generalmente se refiere a miARN maduro de una sola cadena, mientras que "mir" significa que el gen o los genes miARN pre-miARN con estructura tallo-bucle.
2. La identificación es numérica basada en secuencias semejantes.

3. Los miARN con secuencias casi idénticas a excepción de uno o dos nucleótidos, se diferencian con sufijos adicionales en minúsculas

4. Los miARN maduros de cadena única derivado del brazo 5' pre-miARN se escribe con un sufijo adicional -5p, mientras que si es del brazo 3' se escribe con el sufijo -3p.

5. Los miARN let-7a y lin-4 fueron los primeros descubiertos y son las excepciones al esquema de nomenclatura anterior.

Por lo general, los miARN funcionan dentro de las células, y se piensa que son destruidos por el ARNe en fluidos corporales o en el espacio extracelular. Sin embargo, los genes miARN extracelulares son estables fuera de las células, probablemente debido a que se empaquetan en micro-vesículas llamadas exosomas y son protegidos de las duras condiciones externas.⁽¹⁰⁾ Los genes miARN se puede detectar en fluidos corporales extracelulares tales como suero, orina o saliva, siendo los niveles séricos de los miARN nuevos biomarcadores en enfermedades humanas, especialmente en tumores malignos.⁽¹¹⁾ Lefkowitz et al, demostraron la existencia de ARN en el tallo y en la raíz del pelo, siendo los miARN del pelo más accesibles que los hallados en sangre, especialmente en pacientes pediátricos o con enfermedades del tejido conectivo, debido a que las muestras de sangres muchas veces son difíciles de obtener.⁽¹²⁾

La eliminación de Dicer epidérmico provoca defectos anatómicos y moleculares en el folículo piloso, sugiriendo que los miARN participan guiando la adecuada ubicación anatómica y orientación del pelo durante su desarrollo; también coadyuva en la interacción de señales entre la dermis y epidermis.⁽¹⁵⁾

Otros estudios⁽¹⁶⁾ demostraron que el miARN miR-203 es fundamental en la diferenciación epidérmica de ratones y humanos. Las determinaciones de miR-203 aumentaron durante el desarrollo embriogénico y en la estratificación y diferenciación epidérmica. Este miARN no se expresa en la capa basal proliferativa, pero está presente en las capas suprabasales donde ocurre la diferenciación de queratinocitos. La expresión forzada de miR-203 en la capa basal provocó una epidermis delgada y deficiente de células madres, sugiriendo que este miARN reprime la proliferación de células progenitoras en la transición de la capa basal a la suprabasal, actuando como una llave molecular entre los queratinocitos basales proliferativo y su diferenciación a queratinocitos suprabasales a través de la supresión de los niveles de la proteína p63, importante para el mantenimiento del potencial proliferativo de las células madres en la epidermis.

Además, de miR-203 se han determinado otros miARNs (miR-23b, miR-95, miR-210, miR-224, miR-26a, miR-200a, miR-27b, miR-328, and miR-376a) que están asociados con la diferenciación de queratinocitos in vivo y in vitro.⁽¹⁷⁾

Actualmente se atribuye a los miARNs un papel crucial en la patogénesis de diferentes enfermedades cutáneas, incluyendo la psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, linfoma cutáneo de células T, melanoma maligno, carcinoma basocelular y espinocelular.

• miARN y psoriasis

La psoriasis es una condición de la piel inmuno-inflamatoria crónica que resulta de la compleja interacción entre el sistema inmune, queratinocitos, susceptibilidad de genes y factores ambientales. La asociación entre los miARN y psoriasis fue descrita por primera vez en 2007, demostrando que la piel afectada por psoriasis tiene un perfil específico de miARN comparada con la piel sana y otras enfermedades inflamatorias.⁽¹⁸⁾

Hasta la fecha existen más de 250 miARN que están aberrantemente expresados en psoriasis, la mayoría de los cuales pueden ser detectados en sangre periférica y otros en la piel enferma.⁽¹⁹⁾ La expresión aberrante de miRNAs influye en muchos procesos que están involucrados en la patogénesis de la psoriasis, tales como la inflamación (miR-21, miR-142-3p y miR-146a) diferenciación epidérmica (miR-125b, miR-203, miR-99a, miR-100), la angiogénesis (miR-21, miR-31, miR-378) y hematopoyesis (miR-142-3p). La regulación a la alta o a la baja de miARNs juegan un

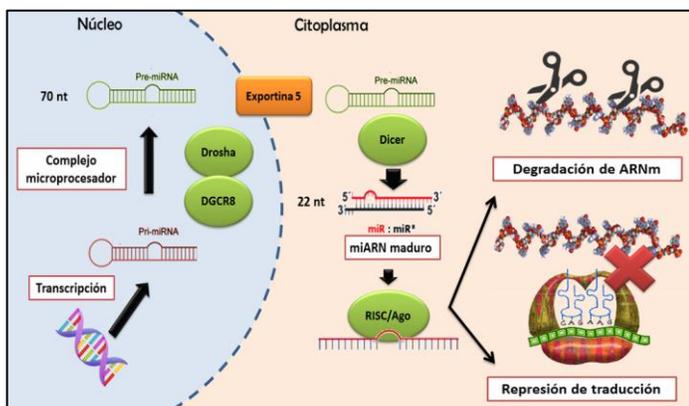


Figura 1. Proceso de maduración de miARN. nt: nucleótidos; pri-miARN: miARN primario; pre-miARN: miARN precursor; DGCR8: DiGeorge syndrome critical region 8; Drosha: ARNasa III, RISC: complejo silenciador inducido por ARN; Ago: argonautas. Elaboración propia 2017.

Los miARN juegan un papel fundamental en el desarrollo embrionario, se demostró que eliminando el gen Dicer en modelos murinos se produce inhibición de todos los miARNs, los cuales son esenciales para el desarrollo de las células progenitoras de la piel. Este gen se expresa significativamente en la epidermis pudiéndose encontrar diferentes subtipos de miARNs en la población celular epidérmica.⁽¹³⁻¹⁵⁾

papel importante en los mecanismos subyacentes psoriasis. Entre estos miRNAs, miR-203, miR-146a, miR-31, miR-21, miR-210 y miR-369-3p se incrementan, y miR-125b, se reduce en la psoriasis. Estos miRNAs regulan procesos autoinmunes inflamatorios a través de diferentes vías y/o objetivos.⁽²⁰⁾

miR-203

Fue el primer miARN identificado específico de la piel.⁽¹⁸⁾ Es producido casi exclusivamente por los queratinocitos. En la psoriasis, diferentes factores de diferenciación de queratinocitos (Calcio y TPA- tetradecanoylphorbol-13-acetato), estimulan la vía de proteína cinasa C dependiente provocando a su vez alteración en el balance de las proteínas activadoras AP-1, que produce un aumento en los miR-203 favoreciendo la diferenciación temprana de los queratinocitos a través de la supresión post-transcripcional de ARNm p63 y el supresor de citoquina de señalización 3 (SOCS3) con la posterior elevación de factor de transcripción de queratinocitos STAT-3 fundamental para el desarrollo de las lesiones de piel en psoriasis.⁽²¹⁾

miR-146a

Es un regulador negativo de la inflamación, de la autoinmunidad y la respuesta inmune innata. Este miARN promueve la resolución de la respuesta inmune innata mediante la regulación negativa de factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB) dependiente de señales inflamatorias de las vías de señalización del receptor TNF asociado al factor 6 (TRAF6) y al receptor IL-1 asociado al quinasa 1 (IRAK1) involucrados en la producción de citoquinas pro-inflamatorias como IL-6, y el TNF α . El receptor TNF asociado al factor 6 e IRAK1 son mediadores de señalización involucrados en la producción de citoquinas pro inflamatorias, luego de la activación del toll-like receptor (TLR).⁽¹⁹⁾

miR-146a está incrementado en la epidermis y dermis de la piel con psoriasis y en las células mononucleares de sangre periférica, concurriendo con altos niveles de IL-17, importante citoquina en la patogenia de la psoriasis; y también relacionada con el riesgo de padecer enfermedades sistémicas como diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares. Dada la fuerte asociación entre miR-146a, la inflamación y la respuesta inmune innata, no sorprende que este miARN esté relacionado con la patogenia de la psoriasis.⁽¹⁹⁾

miR-184

Este miARN tiene baja expresión en la psoriasis, su único rol lo ejerce en los queratinocitos normales y alterados por enfermedades dermatológicas, afectando directamente la expresión de otros microARN. Actúa específicamente sobre

los Argonautas (Ago), ARNasa catalíticamente activas en un complejo de proteínas llamado complejo silenciador inducido por ARN (RISC), inhibiendo la síntesis de miR-205 implicado en el mantenimiento de la supervivencia celular y en la regulación post-transcripcional del ARNm.⁽²²⁾

miR-221 y miR-222

Suelen estar aumentados en las lesiones de psoriasis. Valores elevados de estos miARN se han asociados a la reducción en tejido del inhibidor de metaloproteína 3, un miembro de las metaloproteasas de la matriz, estas son enzimas que están involucradas en un amplio rango de actividades celulares y están alteradas en la psoriasis. miR-221 y miR-222 contribuyen a la proliferación epidérmica mediante la activación de la vía de las metaloproteasas de la matriz.⁽²³⁾

Son múltiples los miARN identificados en psoriasis que, con una expresión aumentada o disminuida permiten la regulación de diferentes mecanismos (diferenciación de queratinocitos, angiogénesis, inflamación, inmunidad y modificación postranscripcional del ARNm) relacionados con la patogénesis muy bien conocida de la psoriasis. Figura 2.

miRNA	Función biológica
miR-21	Regulación proliferación de queratinocitos, inflamación
miR-31	Regulación proliferación de queratinocitos, actividad NF-kB, angiogénesis
miR-135b	Regulación de TGF-B1
miR-136	Regulación respuesta Th1-Th2
miR-138	Regulación desarrollo hematopoyético, inflamación
miR-146a	Regulación post-transcripcional ARNm
miR-155	Proliferación de queratinocitos
miR-184	Regulación post-transcripcional ARNm
miR-203	Regulación de la inflamación y diferenciación de queratinocitos
miR-221/222	Regulación de queratinocitos y proliferación celular inmune
miR-99a	Regulación de proliferación y diferenciación de queratinocitos
miR-125b	Regulación de proliferación y diferenciación de queratinocitos e inflamación

Figura 2. miARN aumentados y disminuidos en la psoriasis. NF-kB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas; TGF-B1: factor de crecimiento transformante beta 1. Adaptado de Hawkes J (2016).

- miARN y dermatitis atópica

La dermatitis atópica es una condición inflamatoria de la piel frecuente, caracterizada por lesiones cutáneas pruriginosas recidivantes, a menudo se presenta en la infancia, pero puede persistir hasta la edad adulta. Es una enfermedad compleja en donde existen cambios en la función de barrera cutánea y en el sistema inmune innato y

adaptativo. La patogenia exacta es desconocida, pero es probablemente el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales.⁽²⁴⁾

La expresión de miRNAs en dermatitis atópica ha sido escasamente estudiada. Los miARNs se asociaron por primera vez con la dermatitis atópica cuando un estudio reveló una serie de miRNAs disminuidos en lesiones de piel de pacientes con dermatitis atópica, en comparación con pacientes con psoriasis y piel sana.⁽¹⁸⁾

miR-155 es uno de los miARN más sobre-expresados en lesiones activas de pacientes con dermatitis atópica, específicamente en células inmunes, como los linfocitos TCD4+ y células dendríticas. Sonkoly, et al⁽²⁵⁾ demostraron que miARN está sobre-expresado durante la diferenciación y activación de células T. La proteína 4, es un importante regulador negativo de las respuestas de linfocitos T citotóxicos y es un objetivo directo de miR-155, por lo que se sugiere que este miARN contribuye a la inflamación crónica de la piel aumentando la respuesta proliferativa de las células T a través de la inhibición de linfocitos T citotóxicos asociados a la proteína 4.

Otro miARN que ha sido involucrado en la dermatitis atópica es miR-146a demostrándose que alivia la inflamación crónica de la piel a través de la supresión de la respuesta inmune innata en los queratinocitos. La expresión de miR-146a se incrementó significativamente en los queratinocitos y en la piel crónicamente lesionada de los pacientes con dermatitis atópica, en donde miR-146a inhibió la expresión de varios factores proinflamatorios incluyendo CCL5 y CCL8.⁽²⁶⁾

Además de miR-155 y miR-146a, se han encontrado 43 miARNs alterados en pacientes con dermatitis atópica, muchos de los cuales también están alterados en la piel de pacientes con psoriasis, por lo que pueden tener un papel común en la patogénesis de ambas entidades.⁽²⁷⁾

- **miARN y dermatitis alérgica de contacto**

La dermatitis alérgica de contacto es una reacción inflamatoria causada por una respuesta de hipersensibilidad retardada tipo IV a alérgenos que entran en contacto con la piel. Fisiopatológicamente, se caracteriza por dos fases: sensibilización o inducción y fase efectora o desencadenante. Solo se han estudiado los miARN en la fase desencadenante. Vennegaard, et al⁽²⁸⁾ fueron los primeros en describir la expresión alterada de miARN en la dermatitis alérgica de contacto. Analizaron la expresión global en la piel de pacientes sensibilizados con difenilciclopropenona (DPCP) encontrando que miR-21, miR-223, miR-142-3p y miR-142-5p estuvieron sobre-expresados en las lesiones inflamatorias.

Dado que la dermatitis de contacto, es una enfermedad de la piel mediada por células T y que los miR-21, miR-223,

miR-142-3p y miR-142-5p han sido previamente asociados a enfermedades de la piel mediadas por linfocitos T, como la psoriasis y la dermatitis atópica, la sobre-expresión de estos 4 miARN también se ha relacionado con el incremento y activación de células T en la piel en respuesta al alérgeno.⁽²⁸⁾

Además, se demostró que estos miARN estuvieron disregulados a los 120 días de la fase desencadenante, cuando ya había curación clínica de las lesiones. Esto podría indicar que existe una reacción inmune de larga duración mediada por alérgenos, explicando la sobre-expresión de algunos miARN antes de este periodo. La expresión variable de estos miARN durante y después de la fase desencadenante podría estar relacionado con los cambios en la respuesta sistema inmune adaptativo o debido a los mecanismos regulatorios de la piel.^(28,29)

miARN como biomarcadores y predictores de la eficacia del tratamiento en psoriasis.

Múltiples estudios⁽³⁰⁾ proporcionan evidencia que apoya la utilidad de miRNAs como biomarcadores en las enfermedades de la piel, hasta la fecha, existen más de 100 miRNAs detectables en el suero de pacientes con psoriasis en placa, miRNAs específicos (miR-19a y miR-424) se han aislado en tejidos más accesibles tal como el pelo de pacientes con psoriasis. El fácil acceso a los miRNAs como potencial biomarcadores de la psoriasis representa un importante campo en descubrimiento.

Los valores plasmáticos de miR-33 se incrementan en pacientes con psoriasis y esto a su vez se correlaciona positivamente con los niveles de insulina. Además se determinado una correlación negativa entre los niveles circulantes de miR-126 y el espesor de la túnica íntima-media de la carótida. Estos resultados podrían explicar el mecanismo por medio del cual existe un riesgo aumentado de diabetes y enfermedad cardiovascular en estos pacientes.⁽³¹⁾

La concentración sérica de miR-1266, un regulador de IL-17A, también se incrementan significativamente en pacientes con psoriasis en placas y está inversamente correlacionado con el área de superficie corporal afectada y el índice de severidad en psoriasis (PASI). Los altos niveles de miR-146a en la piel con psoriasis y células mononucleares en sangre periférica también se correlacionan positivamente con los niveles de IL-17 y la puntuación PASI.⁽³²⁾

La capacidad para aislar los genes miARN de pequeñas muestras de piel o de sangre representa un método potencialmente útil, no invasivo de diagnóstico y/o seguimiento de condiciones inflamatorias sistémicas como la psoriasis.

Adicionalmente, los miARN pueden ser utilizados como predictores de la eficacia en las diversas terapias utilizadas en el tratamiento de la psoriasis. Los valores de miR-143 y miR-223 están significativamente elevados en las células mononucleares de sangre periférica de pacientes no tratados y disminuyen subsecuentemente después del tratamiento con metotrexate. Otro reporte determinó el aumento en la concentración sérica de 38 miARN después de la terapia eficaz con etanercept. Asimismo, el cambio en el perfil de expresión de miARN en pacientes tratados con adalimumab, no se observó a los 4 días posterior a la inyección, pero sí a las 2 semanas.^(32,34,35)

Los hallazgos precitados, sugieren que la alteración de la expresión de los genes miARN después del tratamiento sistémico de la psoriasis son específicos para cada uno y pueden ser utilizados como predictores de la eficacia del tratamiento, pudiendo cambiar en diferentes periodos del tratamiento.

Retos actuales y proyección a futuro de los miARN.

La función de miARNs en muchos aspectos de la dermatología luce esperanzadora y dado que la piel es fácilmente accesible, la posibilidad de modular la actividad de los genes miARN en enfermedades dermatológicas está comenzando.

Por otra parte, diversos miARNs que participan en la patogénesis de la psoriasis pueden ser la fuente para el desarrollo de nuevos tratamientos tópicos y sistémicos. El uso de terapias tópicas dirigidas contra miARNs, incluyendo el uso de péptidos penetrantes celulares y nanopartículas, se ha demostrado en la paquioniquia congénita y en el melasma.^(36,37)

El potencial beneficio de terapias dirigidas contra miARNs en seres humanos también se ha demostrado con el desarrollo y uso de Miravirsén, un inhibidor antisentido de miR-122 para el tratamiento de las infecciones de hepatitis C.⁽³⁸⁾

CONCLUSIONES

Los miARNs modulan la expresión genética. Su conocimiento en la biología de la piel es todavía incompleto, pero es evidente que están implicados en diversos procesos celulares cutáneos. Los miARNs circulantes en los fluidos corporales extra celulares podrían considerarse biomarcadores para el diagnóstico en varias entidades dermatológicas. En la psoriasis, se han realizado varios intentos para identificar biomarcadores solubles.

En un futuro, se logrará establecer la importancia de los miARN en la biología de la piel, abriendo el camino para

las nuevas aplicaciones diagnósticas y terapéuticas basadas en miARN en dermatología. Se anticipa que los miARNs emergerán como jugadores destacados en la patogenia de las enfermedades inflamatorias cutáneas, actuando en un futuro como nuevas dianas terapéuticas

REFERENCIAS

1. Sun B, Tsao H. Small RNAs in development and disease. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59:725-37.
2. Tsai KY, Tsao H. Primer on the human genome. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:719-35.
3. Velculescu VE, Zhang L, Vogelstein B, Kinzler KW. Serial analysis of gene expression. *Science* 1995; 270:484-7.
4. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75:843-54.
5. Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell* 1993; 75:855-62.
6. Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE, Bettinger JC, Rougvie AE, et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2000; 403:901-6.
7. Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005; 120:15-20.
8. Zeng Y. Principles of micro-RNA production and maturation. *Oncogene* 2006; 25:6156-62.
9. Maragkakis M, Alexiou P, Papadopoulos GL et al. Accurate microRNA target prediction correlates with protein repression levels. *BMC Bioinformatics* 2009; 10: 295.
10. Van Dommelen SM, Vader P, Lakhil S et al. Microvesicles and exosomes: opportunities for cell-derived membrane vesicles in drug delivery. *J Control Release* 2012; 161: 635-644.
11. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 10513-10518.
12. Lefkowitz GK, Mukhopadhyay A, Cowing-Zitron C, Yu BD. The post-apoptotic fate of RNAs identified through high-throughput sequencing of human hair. *PLoS ONE* 2011; 6: e27603.
13. Bernstein E, Kim SY, Carmell MA, Murchison EP, Alcorn H, Li MZ, et al. Dicer is essential for mouse development. *Nat Genet* 2003; 35:215-7.
14. Andl T, Murchison EP, Liu F, Zhang Y, Yunta-Gonzalez M, Tobias JW, et al. The miRNA-processing enzyme dicer is essential for the morphogenesis and maintenance of hair follicles. *Curr Biol* 2006; 16:1041-9

15. Yi R, O'Carroll D, Pasolli HA, Zhang Z, Dietrich FS, Tarakhovskiy A, et al. Morphogenesis in skin is governed by discrete sets of differentially expressed microRNAs. *Nat Genet* 2006; 38: 356-62.
16. Yi R, Poy MN, Stoffel M, Fuchs E. A skin microRNA promotes differentiation by repressing 'stemness.' *Nature* 2008; 452:225-9.
17. Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumors invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. *Nature* 2007; 449:682-8.
18. Sonkoly E, Wei T, Janson PC, et al. MicroRNAs: novel regulators involved in the pathogenesis of psoriasis?. *PloS One* 2007; 2:e610.
19. Florell S, Callis K, Krueger G et al. microRNAs in Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology* 2016; 136: 365- 371.
20. Deng X, Su Y, Wu H, Wu R, Zhang P, Dai Y et al. The Role of MicroRNAs in Autoimmune Diseases with Skin Involvement. *Scandinavian Journal of Immunology* 2015, 81, 153-165.
21. Sonkoly E, Wei T, Pavez Lorie E, et al. Protein kinase C-dependent upregulation of miR-203 induces the differentiation of human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2010; 130:124-34.
22. Roberts JC, Warren RB, Griffiths CE, et al. Expression of microRNA-184 in keratinocytes represses argonaute 2. *J Cell Physiol* 2013; 228:2314-23.
23. Joyce CE, Zhou X, Xia J, et al. Deep sequencing of small RNAs from human skin reveals major alterations in the psoriasis miRNAome. *Hum Mol Genet* 2011; 20:4025-40.
24. Guttman-Yassky E, Dhingra N, Leung DYM. New era of biological therapeutics in atopic dermatitis. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13(4):549-61.
25. Sonkoly E, Janson P, Majuri ML, et al. MiR-155 is overexpressed in patients with atopic dermatitis and modulates T-cell proliferative responses by targeting cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(3): 581-9.
26. Rebane A, Runnel T, Aab A, et al. MicroRNA-146a alleviates chronic skin inflammation in atopic dermatitis through suppression of innate immune responses in keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(4):836-47.
27. Lovendorf M, Skov L. miRNAs in inflammatory skin diseases and their clinical implications. *Expert Rev. Clin. Immunol* 2015; 11(4): 467-477.
28. Vennegaard MT, Bonefeld CM, Hagedorn PH, et al. Allergic contact dermatitis induces upregulation of identical microRNAs in humans and mice. *Contact Dermat* 2012; 67(5):298-305.
29. Gulati N, Lovendorf MB, Zibert JR, et al. Unique miRNAs appear at different times during the course of a delayed-type hypersensitivity (DTH) reaction in human skin. Abstr. #50 Annual meeting, Society Invest Dermatol (SID), Albuquerque, New Mexico, US; May 2014.
30. Jinnin M. Various applications of microRNAs in skin diseases. *J Dermatol Sci* 2014; 74:3-8.
31. García-Rodríguez S, Arias-Santiago S, Orgaz-Molina J, et al. Abnormal levels of expression of plasma microRNA-33 in patients with psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105:497-503.
32. Ichihara A, Jinnin M, Oyama R, et al. Increased serum levels of miR-1266 in patients with psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol* 2012; 22:68-71.
33. Lovendorf MB, Zibert JR, Gyldenlove M, et al. MicroRNA-223 and miR-143 are important systemic biomarkers for disease activity in psoriasis. *J Dermatol Sci* 2014; 75: 133-9.
34. Pivarcsi A, Meisgen F, Xu N, et al. Changes in the level of serum microRNAs in patients with psoriasis after antitumour necrosis factor-alpha therapy. *Br J Dermatol* 2013; 169:563-70.
35. Raaby L, Langkilde A, Kjellerup RB, et al. Changes in mRNA expression precede changes in microRNA expression in lesional psoriatic skin during treatment with adalimumab. *Br J Dermatol* 2015; 173:436-47.
36. Smith FJ, Hickerson RP, Sayers JM, et al. Development of therapeutic siRNAs for pachyonychia congenita. *J Invest Dermatol* 2008;128(1):50-8
37. Yi X, Zhao G, Zhang H, et al. MITF-siRNA formulation is a safe and effective therapy for human melasma. *Mol Ther* 2011; 19: 362-71.
38. Janssen HL, Reesink HW, Lawitz EJ, et al. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med* 2013; 368: 1685-94.