

DIABETIS AVUI



LA GENÒMICA APLICADA A L'ENDOCRINOLOGIA CLÍNICA: PRESPECTIVES EN EL CAMP DELS MICRORNAs, L'OBESITAT I EL TRASTORN METABÒLIC

Francisco José Ortega, Ph.D.

Unitat de Diabetis, Endocrinologia i Nutrició Territorial de Girona (UDENTG)
Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IdIBGi),
Hospital Dr. Josep Trueta de Girona
CIBER de la Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBERobn)



Hospital Dr. Josep Trueta



628 86 14 78



fortega@dibgi.or

Resum

El trastorn metabòlic, que es caracteritza pel sobrepès, l'obesitat i les comorbiditats associades, s'ha convertit en una pandèmia i actualment representa una enorme amenaça per la salut global. L'obesitat està clarament vinculada amb la diabetis tipus 2, la hipertensió, les malalties cardiovasculars i el càncer, i s'atribueix en gran mesura a la mala alimentació (un increment en la ingesta d'energia diària) i el sedentarisme. Els microRNAs són petites molècules d'àcid ribonucleic (RNA) que controlen processos fonamentals com són el metabolisme, la diferenciació, el creixement i la mort cel·lular. Estan intrínsecament associats amb el desenvolupament del teixit adipós i el procés inflamatori subclínic que acompanya l'obesitat, i poden ser també detectats i quantificats al plasma i altres fluids corporals. Aquests microRNAs circulants tenen funcions fisiològiques que varien en funció del seu origen, regulant la funció immune, la migració, la diferenciació i altres aspectes de la comunicació entre cèl·lules. En aquest context, s'ha postulat que poden actuar com una nova forma de comunicació entre teixits sensibles a la insulina, estenent el concepte de que els microRNAs continguts als fluids corporals podrien ser útils com a biomarcadors per la detecció i classificació de malalties sistèmiques complexes. Aquesta revisió resumeix els coneixements actuals en aquest camp i il·lustra la necessitat de realitzar més estudis en humans per avaluar en profunditat les possibilitats d'aquests factors en endocrinologia clínica, tant com a biomarcadors com a potencials dianes terapèutiques.

Abstract

Metabolic syndrome, which is characterized by overweight and obesity and their associated comorbidities, has become pandemic and now poses an immense threat on global health. Obesity is highly associated with type 2 diabetes, hypertension, cardiovascular disease and cancer, and is largely attributable to poor diet (increased

dietary energy intake) and sedentary lifestyle. MicroRNAs are short molecules of ribonucleic acid (RNA) that control fundamental processes such as metabolism, differentiation, growth and cell death. They are inextricably linked to the development of adipose tissue and the subclinical inflammation that accompanies obesity, and they can be also detected and quantified in plasma and other body fluids. These circulating microRNAs have physiological functions that may differ depending on the origin, regulating immune function, migration, differentiation and other aspects of cell-to-cell communication. In this respect, it has been postulated that they may act as a new form of communication between insulin sensitive tissues, sparking the concept that microRNAs contained in body fluids could be useful as biomarkers for detection and classification of complex systemic diseases. This review outlines current knowledge in this field and illustrates the need for studies in humans to further assess the possibilities of these factors in clinical endocrinology, both as biomarkers and potential therapeutic targets.

Els microRNAs: descobriment, síntesis, activitat i importància

Els microRNAs foren descoberts al 1993 pel grup del professor Victor Ambros mentre estudiaven el paper del gen *lin-4* al desenvolupament del nematode *Caenorhabditis elegans* **(1)**. Aquests autors detectaren que l'abundància de la proteïna LIN-14 està estrictament regulada per un fragment curt d'àcid ribonucleic (RNA) codificat al *lin-4*. Del seu RNA missatger (mRNA) s'escindeix un fragment de 22 nucleòtids i seqüència parcialment complementaria a nombrosos punts de la regió reguladora 3'UTR del *lin-14*. La molècula n'inhibeix la traducció i bloqueja l'aparició de proteïna per interacció directa entre seqüències RNA. A través d'aquest estudi pioner el grup de la Universitat de Cambridge descrivia un mecanisme de regulació extremadament recurrent en cèl·lules eucariotes, però completament desconegut fins al moment **(2)**.

L'any 2000 va identificar-se també al *C. elegans* un segon microRNA, el let-7, altament conservat entre espècies i amb capacitat per regular negativament la síntesis proteica i l'evolució del nematode **(3)**. Des de llavors s'han identificat, només en humans, més de 2,000 microRNAs diferents **(4)**. A més, els anàlisis computacionals i

experimentals fets fins al moment posen de manifest que cada un d'aquests pot interceptar, de promig, entorn 400 mRNAs diferents i que, en mamífers, gairebé mig transcriptoma és susceptible de convertir-se en el blanc d'aquestes molècules reguladores **(5)**.

Els microRNAs són una família de petites seqüències RNA, altament conservades i no codificants (no es tradueixen a proteïna), que regulen l'expressió gènica a nivell post-transcripcional. Els microRNAs que es generen per la via canònica són transcrits com a precursors RNA, intergènics o intrònics, per la RNA polimerasa de tipus II **(6)**. Aquesta molècula primària (o pri-miRNA) forma al nucli una estructura de bucles connectats que pot ser reconeguda i processada pel complex endonucleasa format per Drosha i una RNasa de tipus III, el component crític de la regió 8 del Síndrome de DiGeorge (DGCR8) **(Figura 1)**. La molècula precursora resultant (o pre-miRNA) és transportada al citosol mitjançant exportines del tipus 5 (XPO5) en un procés dependent d'energia (RAN-GTP). Ja al citosol, el pre-miRNA madura per l'acció endonucleasa de la proteïna d'unió a RNA TRPB, i Dicer, responsable últim de la longitud uniforme (entorn els 22 nucleòtids) de tots els microRNAs **(7)**. Les proteïnes de tipus argonauta (per exemple, l'Ago2) participen en la separació de la doble cadena d'RNA i faciliten la incorporació del braç funcional (també conegut com a "seqüència guia") al complex de silenciament induït per microRNA o RISC **(8) (Figura 1)**. El reconeixement del mRNA diana pel complex RISC-microRNA és dut a terme per aparellament directe entre bases complementaries sobre una seqüència conservada de 2-8 nucleòtids, ubicada a la regió no codificant 3'UTR de l'RNA missatger i denominada "seqüència de sembra" **(Figura 1)**. A més nucleòtids complementaris microRNA-mRNA a la "seqüència de sembra", major és l'eficiència silenciadora del complex RISC-microRNA **(5)**. L'efecte regulador de microRNAs específics sobre els mRNAs que presenten seqüències complementaries (o "seqüències diana") ha estat demostrat i és equivalent a la repressió de la síntesis i una disminució en la producció de proteïna de forma linealment proporcional al nombre de llocs diana albergats per cada gen **(9, 10)**.

Un creixent nombre d'estudis relacionen els microRNAs amb el diagnòstic, pronòstic i desenvolupament de malalties complexes. Estudis amb ratolins que expressaven *c-myc* en excés i que desenvolupaven, en conseqüència, processos neoplàsics, mostraren un millor o pitjor pronòstic en funció del patró d'expressió

microRNA a les cèl·lules del limfoma **(11)**. Altres treballs posaven de relleu el vincle entre dos microRNAs (el miR-17-5p i el miR-20a) i la proliferació cel·lular a través de la inhibició de la proteïna E2F1 **(12)**. Els estudis de Lu *et al.* **(13)** demostraven a principis del 2005 la fiabilitat i utilitat de l'anàlisi microRNA als teixits afectats per processos carcinogènics. Aquests autors afirmaven que l'avaluació de menys de 200 d'aquestes molècules és suficient per classificar tots i cadascun dels processos cancerígens en humans. El professor Tam **(14)** coincidia 3 anys més tard en aquesta afirmació, afegint que, donat que els microRNAs funcionen com a agents moduladors, són diferents d'altres biomarcadors que només en són una conseqüència. En aquest sentit, l'anàlisi de gens que codifiquen per microRNAs són extremadament informatius i reflecteixen el llinatge cel·lular, el desenvolupament i l'estat de diferenciació d'alguns tumors **(13)**. Aquests resultats posen de relleu el potencial dels perfils microRNA en el diagnòstic del càncer i altres malalties complexes com són les cardiopaties **(15)**, l'osteoporosi **(16)** i altres processos inflamatoris, crònics o aguts **(17)**.

Pel que fa a l'obesitat, s'ha demostrat la possibilitat de definir un perfil microRNA específic al teixit adipós humà conforme al grau d'adipositat i la presència de comorbilitats tals com la resistència a la insulina, la hipertensió arterial i la dislipèmia **(18-21)**. Donat que existeixen microRNAs capaços de modular la secreció insulínica **(22, 23)** i microRNAs produïts per les cèl·lules adiposes, estretament vinculats amb la diferenciació de les mateixes **(21)**, s'ha arribat a postular que aquests factors juguen un paper fonamental en el manteniment de l'homeòstasi energètica i el control del metabolisme **(24, 25)**. D'altra banda, els treballs més actuals en el camp dels microRNAs al teixit adipós assenyalen la rellevància d'aquests factors i la seva capacitat reguladora en aquest context, més enllà del perfils i l'anàlisi de microRNAs específics. Concretament, la disrupció en models animals de Dicer, un enzim clau per la maduració dels microRNAs al citoplasma **(Figura 1)**, malmet la diferenciació de les cèl·lules adiposes, redueix severament la capacitat d'acumulació de massa grassa **(26)** i comporta una resposta deficitària, per part del teixit adipós, a l'estrès **(27)**. Aquests treballs pioners remarquen la rellevància crítica de la regulació gènica post-transcripcional mitjançant microRNAs pel correcte desenvolupament i la funcionalitat del teixit adipós i els adipòcits.

Els microRNAs del teixit adipós: de l'adipogènesi a la inflamació

Aproximadament el 85% dels diabètics són diabètics de tipus 2 (T2D). Entre aquests, un 80% presenten problemes de sobrepès o obesitat. De fet, la prevalença de T2D és, entre els homes, 5 vegades més alta i, entre les dones, fins a 8 vegades superior en persones obesas. Així, l'epidèmia de la T2D creix en incidència a nivell mundial de forma paral·lela a un increment dels casos d'obesitat **(28)**. La relació entre el percentatge de greix acumulat i aquest tipus de problemes és tan estreta que una pèrdua de pes significativa en un pacient obès amb resistència a la insulina és capaç de millorar-ne els valors basals i recuperar la sensibilitat a aquesta hormona **(29)**.

Una acumulació excessiva de greix corporal contribueix a la inflamació crònica subclínica que caracteritza els subjectes amb trastorn metabòlic **(30)**. El teixit adipós hiperplàsic del pacient obès és un condicionant crític de la inflamació crònica sistèmica, a través de la secreció d'hormones, citoquines **(31)**, àcids grassos **(32)** i (potencialment) microRNAs **(33, 34)** que modulen el metabolisme al propi teixit adipós, al fetge, al múscul esquelètic i al sistema vascular. Distorsions en el perfil d'expressió i secreció d'aquest teixit participen de la resistència a la insulina i l'estat aterogènic i protrombòtic que contribueix al major risc de patir malalties cròniques entre els pacients obesos **(35)**. Canvis molecular als adipòcits, així com un increment en la infiltració i activació de cèl·lules immunes com els macròfags **(36)** i els limfòcits **(37)**, promouen la inflamació local i les conseqüències deletèries que s'atribueixen a l'adipós hiperplàsic **(38)**. Tot i això, els mecanismes moleculars que condueixen i participen en el desenvolupament de l'obesitat i les seves comorbiditats no es coneixen prou bé. Aquestes patologies són desordres complexos, deguts, més probablement, a múltiples precursors de naturalesa tant genètica com ambiental. En conseqüència, s'estan realitzant grans esforços per tal d'identificar els factors implicats amb la finalitat de comprendre millor la patogènesi, trobar noves dianes terapèutiques i biomarcadors més eficients i complets pel diagnòstic i pronòstic.

La possibilitat de definir un perfil microRNA al teixit adipós en funció del grau d'obesitat es va posar de manifest a principis del 2009 gràcies al treball amb ratolins de Xie *et al.* **(39)**. Aquests autors investigaren la regulació de 373 espècies microRNA durant el desenvolupament de les cèl·lules adiposes (o adipòcits) i al teixit adipós, hiperplàsic i disfuncional, de ratolins obesos deficientes en leptina (ob/ob) o engreixats mitjançant una dieta obesogènica. L'estudi pioner identificava un set de 15 d'aquestes

molècules regulades anòmalament al teixit adipós dels ratolins obesos (**Taula 1 i Figura 2**) i caracteritzava la contribució de dues dianes específiques en aquest context: el miR-103 i el miR-143 (**39**). És important destacar que alguns dels microRNAs significativament augmentats durant l'adipogènesi (o procés de diferenciació de l'adipòcit) tendien a estar disminuïts en l'adipós del ratolí obès, i a l'inrevés. Per exemple, els microRNAs miR-422b, miR-148, miR-107, miR-103, miR-30c, miR-30a-5p i miR-143 s'expressaven en progressió creixent durant l'adipogènesi però les seves expressions relatives queien als adipòcits obesos. Per contra, el miR-222 i el miR-221 mostraven expressions cada cop més baixes durant el decurs de l'adipogènesi i augmentaven a l'adipós dels ratolins obesos (**39**).

En humans, Klötting *et al.* (**19**) perfilarien al 2009 l'expressió de 155 microRNAs als dipòsits de greix, tant subcutanis com visceral, de 15 subjectes, 9 controls i 6 pacients diabètics. Aquests autors van identificar correlacions significatives entre l'expressió dels microRNAs miR-17-5p, miR-132, miR-99a, miR-134, miR-181, miR-145 i miR-197 (**Taula 1 i Figura 2**) amb la distribució i l'abundància relativa de cada dipòsit adipós, el fenotip dels adipòcits i paràmetres metabòlics clau, incloent-hi l'hemoglobina glicada, la glucosa plasmàtica en dejú i les concentracions circulants de leptina, adiponectina i interleucina-6 (**19**).

Un any més tard es publicaria un segon estudi pioner, caracteritzant canvis en l'expressió global de 723 espècies microRNA humanes, i 76 de naturalesa vírica, durant la diferenciació de cèl·lules adiposes, i analitzant diferències significatives entre l'adipós de subjectes primis i obesos, amb i sense diabetis (**21**). L'estudi posava de relleu grans canvis en aquest perfil, amb una setantena (8.8%) d'aquests factors significativament modulats durant l'adipogènesi, 4 microRNAs (miR-185, miR-139-5p, miR-484 i miR-130b) disminuïts i 5 (miR-199a-5p, miR-221, miR-125b, miR-1229 i miR-99a) significativament augmentats a l'adipós dels pacients amb obesitat (**Figura 2**). Curiosament, el diagnòstic de diabetis accentuava aquestes diferències entre subjectes classificats en funció del seu índex de massa corporal, i alguns dels microRNAs que disminuïen durant la maduració adipocitària (miR-221, miR-125b i miR-100) presentaven valors d'expressió significativament més alts en obesos (**21**). Aquesta dualitat semblava insinuar una relació negativa entre els microRNAs relacionats amb l'adipositat i els que augmenten durant l'adipogènesi. El fenomen

estaria vinculat, probablement, al component hiperplàsic de l'obesitat i l'augment en nombre de cèl·lules precursoras (o pre-adipòcits) **(40)** o, eventualment, amb la desdiferenciació de les cèl·lules que emmagatzemen greix, davant un estímul inflamatori sostingut i el deteriorament de la sensibilitat a la insulina **(38)**. Així, el miR-30a*, per exemple, disminuït a l'adipós dels pacients obesos amb diabetis, en comparació amb els que presenten la tolerància a la glucosa intacta, mostrava un increment progressiu durant l'adipogènesi. De fet, tot el grup de microRNAs derivats del miR-30 (miR-30a, b, c, d, e) està positivament vinculat a la maduració adipocitària **(41)** i participa també en la diferenciació de les cèl·lules pancreàtiques **(42)**. La seva expressió al dipòsits de greix té, però, una relació inversa amb paràmetres del trastorn metabòlic **(Taula 1)**.

L'intricada xarxa de microRNAs i la seva capacitat per modular l'expressió gènica, reduint la síntesis proteica i conduint, en certa mesura, fenòmens cardinals al teixit adipós, està sent poc a poc descrita, en el context del desenvolupament de les cèl·lules adiposes i l'aparició de l'obesitat i altres trastorns metabòlics **(43-45)**. Així, amb constància i treball, hem anat identificant un nombre creixent de moduladors, com el grup miR-221/222 **(39)** o el miR-21 **(46)**, que participen del procés inflamatori que acompanya l'obesitat, i que podrien incidir en comorbiditats com la T2D (miR-17, miR-132 **(19)** i miR-29 **(47)**). En aquest sentit, una altra qüestió paral·lela, tant o més important que l'anterior, ha condicionant treballs com el que desenvoluparien Heneghan *et al.* al 2011 **(48)**, o nosaltres, més endavant, al 2013 **(49)**: poden aquests microRNAs sobre expressats al teixit adipós hiperplàsic, disfuncional i inflammat del pacient amb obesitat severa funcionar com una forma de comunicació para- i/o endocrina? Poden aquestes molècules ser secretades pels adipòcits, viatjar al torrent sanguini **(Figura 1)** i modular la funció cel·lular a altres teixits (múscul, fetge) i òrgans (pàncrees)? La resposta, fins al moment, sembla ser afirmativa **(34)**, i inclou una sèrie de consideracions molt interessants des del punt de vista clínic en general, i en el camp de l'endocrinologia aplicada, en particular **(50)**.

Signatura microRNA circulant: perspectives en el camp de l'endocrinologia

En clínica, els biomarcadors són els components i les unitats de referència al cos que, preferentment a la circulació sanguínia, poden ser avaluades de manera fiable i reproducible per indicar la presència d'alteracions fisiològiques, o la probabilitat de desenvolupar d'una malaltia **(51)**. Per exemple, la concentració de glucosa plasmàtica en dejú és un dels criteris diagnòstic per la diabetis, essent globalment acceptada des de fa gairebé una dècada **(52)**. Aquest criteri concret es recolza també en l'aparició d'una simptomatologia marcada, com és la poliúria, polidípsia, pèrdua de pes i visió borrosa, entre altres conseqüències agudes **(53)**. Actualment, però, un gran nombre de molècules associades amb la fisiopatologia del trastorn metabòlic han estat descobertes, i són el resultat d'alteracions en la secreció insulínica i/o canvis en l'acció de la hormona als teixits sensibles a la mateixa **(54)**. En aquest nou escenari, on pràcticament tots els teixits i sistemes participen activament, amb mecanismes complexos que regulen el balanç energètic en estreta associació amb el sistema immune i la inflamació crònica, es requereix una visió més àmplia del paradigma. En aquest sentit, resulta obvi que els criteris diagnòstic clàssics per la diabetis i la resistència a la insulina han estat superats. Nogensmenys, noves eines biotecnològiques com ara les tecnologies per l'anàlisi genòmic d'alt rendiment poden resoldre problemes comuns en la pràctica clínica diària. Aquesta tecnologia, que permet realitzar milers d'assajos de forma simultània, ràpida i controlada, per mitjà d'una única mostra biològica, ja està operativa i s'utilitza de forma recurrent als laboratoris de recerca bàsica d'arreu del món **(55)**.

Tot i que els microRNAs es troben principalment als teixits, un número creixent d'estudis durant els darrers 7 anys han demostrat que aquests oligonucleòtids, a diferència dels llargs RNAs missatgers, poden ser detectats i quantificats a diversos fluids corporals, com el sèrum, el plasma, la saliva, l'orina i la secreció nasal **(56-59)**. Els estudis de Mitchell *et al.* **(56)** varen demostrar al 2008 que els microRNAs significativament regulats al càncer de pròstata passaven al torrent sanguini, on podien ser identificats i quantificats. Resultats similars es varen assolir en pacients afectes de càncer d'ovari **(60)**, de còlon **(61)**, de mama **(62)**, de pulmó **(63)**, malaltia cardiovascular i infart de miocardi **(64, 65)**, septicèmies **(66)**, i en pacients amb dany tissular **(67, 68)**. Siguin continguts en petites vesícules extracel·lulars com els

exosomes (**Figura 1**), les micropartícules o els cossos apoptòtics, o adherits i transportats per proteïnes d'unió a l'RNA, com l'AGO2 (**69**), la nucleofosmina (NPM1) (**70**) i les lipoproteïnes d'alta densitat (HDL) (**33**), els microRNAs viatgen al torrent sanguini (**Figura 1**). Aquests estudis, pioners tots ells en el seu camp, demostraren el valor dels microRNAs circulants com a biomarcadors útils per la caracterització d'un ampli ventall de patologies i diferents situacions fisiològiques (**71, 72**). En el camp de l'endocrinologia clínica, com en el de l'oncologia, per la naturalesa complexa, multisistèmica i elusiva de les patologies que es tracten, aquest tipus d'estudis segueix proliferant de forma exponencial i poden, aplicats a la pràctica clínica diària, facilitar i optimitzar el diagnòstic i pronòstic de les malalties que es tracten.

A principis del 2013, aquest grup de recerca va publicar el patró microRNA circulant vinculat a l'obesitat severa en humans, i va descriure canvis significatius en pacients obesos mòrbids un any després de la pèrdua de pes induïda per cirurgia bariàtrica (**49**). L'estudi identificava en secció transversal diferències significatives en la presència circulat d'un total de 18 microRNAs madurs, i validava longitudinalment una desena d'ells, inclòs l'augment al plasma del miR-423-5p, miR-130b, miR-221 i miR-21, i el descens del miR-193a-5p, miR-122, miR-483-5p, miR-222, miR-140-5p i miR-142-3p després de la pèrdua ponderal (**Taula 1 i Figura 2**). A més, es va demostrar que la presència circulat d'alguns d'aquests factors correlacionava significativa i inversament amb la concentració plasmàtica de les proteïnes que regulen, suggerint una eventual relació causal dins d'aquestes associacions creuades (**49**).

Més endavant, tinguérem ocasió d'analitzar una mostra pediàtrica de 125 prepúbbers asimptomàtics, 40 d'ells amb obesitat, en relació a diferents paràmetres de risc metabòlic i cardiovascular (**73**). Aquest altre estudi, completament independent del primer, identificaria 16 microRNAs diferentment concentrats al plasma d'uns i altres (**Taula 1 i Figura 2**), i acotà no poques relacions amb paràmetres clínics i bioquímics a l'edat pediàtrica, com l'HOMA-IR (miR-532-5p, miR-16), els triglicèrids basals (miR-486-5p), l'HDL (miR-222, amb associació inversa), la proteïna C reactiva (miR-486-5p/3p, miR-130b, i miR-221, l'últim amb relació inversa) i l'adiponectina (miR-221, miR-328, i els miR-142-3p miR-363 i miR-195, amb associació inversament proporcional) (**73**). Curiosament, la presència circulat de quatre d'aquestes molècules (miR-486-5p/3p, miR-221 i miR-130b) a l'edat de ~7 anys s'associava significativament amb l'evolució antropomètrica del nen durant els propers 3 anys, sent més alta les seves

concentracions al plasma dels prepúbbers que més probablement tendirien al sobrepès en aquest interval de temps **(73)**.

Signatura microRNA circulant, resistència a la insulina i diabetis tipus 2

Tot i el potencial d'aquests estudis en obesitat, la fita última del nostre treball era testar les possibilitats d'aquests biomarcadors en malalties de diagnòstic i seguiment poc evident, més complicat, com normalment són les comorbiditats de l'adipositat visceral, especialment la resistència a la insulina i la T2D **(50, 74)**. En aquest sentit, a principis d'aquest any publicariem la identificació i caracterització d'una desena de microRNAs significativament modificats al plasma de pacients diabètics **(75)**, un llistat independent, però, d'alguna manera, lligat al sobrepès i l'obesitat **(Figura 2)**. Les nostres troballes indicaven un augment del miR-140-5p, miR-142-3p i miR-222, i una davallada del miR-423-5p, miR-125b, miR-130b, miR-192 i miR-126 al plasma de pacients amb resistència a la insulina i T2D *versus* individus amb una sensibilitat a la insulina normal **(Taula 1 i Figura 2)**. L'anàlisi discriminant indicava que només 4 d'aquests microRNAs circulants (miR-142-3p, miR-423-5p, miR-195 i miR-126) eren suficients i necessaris per discriminar els diabètics dels subjectes sans, amb una exactitud diagnòstica del 89,2%. Un parell d'estudis longitudinals, l'un avaluant l'efecte de la metformina en aquest context, l'altre mitjançant les mostres derivades de sengles clamps hiperglucèmic-hiperinsulinèmic (amb i sense compost intralípid afegit), permeteren validar l'estreta relació del miR-192, miR-140-5p i miR-222 circulants amb la resistència a la insulina i la T2D en humans **(75)**.

Anteriorment, Zampetaki *et al.* **(76)** provarien de caracteritzar el perfil microRNA circulant de la T2D, utilitzant tant pacients com models animals, i identificarien la presència reduïda dels microRNAs miR-15a, miR-126, miR-223 en circulació, i una concentració del miR-28-3p significativament més alta al plasma diabètic **(Taula 1 i Figura 2)**. Aquests autors remarcaren la rellevància d'un microRNA endotelial, el miR-126, amb concentracions circulants inversament associades amb problemes cardiovasculars i potencial valor pronòstic, segons aquests autors, per l'aparició de complicacions vasculars en pacients diabètics **(76)**.

Un any més tard, l'estudi clínic de Kong *et al.* **(77)** incidiria també en l'eventual associació entre la presència circulant de 7 microRNAs vinculats d'alguna forma amb

la T2D i el diagnòstic de la malaltia (**Taula 1 i Figura 2**). Tots 7 són microRNAs que regulen l'expressió o la secreció d'insulina, o que participen de la via de senyalització insulínica, o en l'efecte deleteri dels àcids grassos sobre el pàncrees. Tots aquests microRNAs mostrarien una concentració sèrica més alta als pacients amb T2D i una lleugera progressió creixent en pacients amb intolerància a la glucosa (**77**).

Observacions finals

Conjuntament avaluats, tots aquests treballs indiquen que les concentracions circulants d'alguns microRNAs correlacionen amb l'aparició del sobrepès i l'obesitat, la resistència a la insulina i el desenvolupament de diabetis. Hem vist que el teixit adipós presenta un perfil microRNAs específic i diferent en funció de l'acurat equilibri existent entre fisiologia (adipogènesis, sensibilitat a la insulina) i fisiopatologia (obesitat, inflamació). Els microRNAs són importants reguladors que participen tant en el desenvolupament com en l'homeòstasi energètica. Les troballes més pioneres indiquen que podrien conduir també la comunicació entre cèl·lules. Al medi extracel·lular, al plasma, els microRNAs es troben encapsulats en microvesícules, exosomes i lipoproteïnes. Un important nombre d'aquests "paquets genòmics" són fabricats i alliberats pel teixit adipós, pels adipòcits, en el que podria ser un nou mecanisme de comunicació i modulació a distància entre teixits sensibles a la insulina. No obstant, encara no es coneixen en detall els mecanismes moleculars a través dels quals les cèl·lules envien microRNAs al medi, ni si aquests realment intercepten altres teixits, altres cèl·lules, amb un objectiu i una funció biològica concreta. L'eventual efecte, real i mesurable, sobre el desenvolupament de la diabetis queda per determinar, mitjançant altres dissenys experimentals i estudis conductuals. Cal caracteritzar, per exemple, com i quan l'adipòcit secreta segons quins microRNAs, i si hi ha una relació directa entre els microRNAs que expressen el teixit adipós i aquells que circulen al plasma. Nogensmenys, és prou engrescador constatar la presència d'aquests perfils genòmics al plasma, i sostreure'n la informació clínica que poden oferir-nos. Cal tenir molt present que, al contrari que els biomarcadors clàssics, l'estudi dels microRNAs circulants permet obtenir moltes dades mitjançant una única tècnica (real-time PCR), d'una forma neta, ràpida,

DIABETIS AVUI



senzilla i no invasiva, que requereix en conjunt una ínfima part de la mostra i el temps que avui dia s'utilitza en clínica convencional. En aquest sentit, però, més estudis clínics, la devaluació econòmica dels reactius necessaris per portar a terme aquestes determinacions i una revisió crítica, consensuada i detallada dels protocols per obtenció i normalització de resultats, són absolutament necessaris per tal de portar algun dia a la pràctica clínica diària aquest coneixement i tecnologia.

Bibliografia

1. Lee, R.C., Feinbaum, R.L., and Ambros, V. 1993. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 75:843-854.
2. Lee, R.C., and Ambros, V. 2001. An extensive class of small RNAs in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 294:862-864.
3. Reinhart, B.J., Slack, F.J., Basson, M., Pasquinelli, A.E., Bettinger, J.C., Rougvie, A.E., Horvitz, H.R., and Ruvkun, G. 2000. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 403:901-906.
4. Friedlander, M.R., Lizano, E., Houben, A.J., Bezdan, D., Banez-Coronel, M., Kudla, G., Mateu-Huertas, E., Kagerbauer, B., Gonzalez, J., Chen, K.C., et al. 2013. Evidence for the biogenesis of more than 1,000 novel human microRNAs. *Genome Biol* 15:R57.
5. Bartel, D.P. 2009. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 136:215-233.
6. Bartel, D.P. 2004. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 116:281-297.
7. Zhang, H., Kolb, F.A., Brondani, V., Billy, E., and Filipowicz, W. 2002. Human Dicer preferentially cleaves dsRNAs at their termini without a requirement for ATP. *Embo J* 21:5875-5885.
8. Kim, V.N. 2005. MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 6:376-385.
9. Lim, L.P., Lau, N.C., Garrett-Engele, P., Grimson, A., Schelter, J.M., Castle, J., Bartel, D.P., Linsley, P.S., and Johnson, J.M. 2005. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. *Nature* 433:769-773.
10. Nielsen, C.B., Shomron, N., Sandberg, R., Hornstein, E., Kitzman, J., and Burge, C.B. 2007. Determinants of targeting by endogenous and exogenous microRNAs and siRNAs. *Rna* 13:1894-1910.
11. He, L., Thomson, J.M., Hemann, M.T., Hernando-Monge, E., Mu, D., Goodson, S., Powers, S., Cordon-Cardo, C., Lowe, S.W., Hannon, G.J., et al. 2005. A microRNA polycistron as a potential human oncogene. *Nature* 435:828-833.
12. O'Donnell, K.A., Wentzel, E.A., Zeller, K.I., Dang, C.V., and Mendell, J.T. 2005. c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression. *Nature* 435:839-843.
13. Lu, J., Getz, G., Miska, E.A., Alvarez-Saavedra, E., Lamb, J., Peck, D., Sweet-Cordero, A., Ebert, B.L., Mak, R.H., Ferrando, A.A., et al. 2005. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 435:834-838.
14. Tam, W. 2008. The emergent role of microRNAs in molecular diagnostics of cancer. *J Mol Diagn* 10:411-414.
15. van Rooij, E., Sutherland, L.B., Liu, N., Williams, A.H., McAnally, J., Gerard, R.D., Richardson, J.A., and Olson, E.N. 2006. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:18255-18260.
16. Iliopoulos, D., Malizos, K.N., Oikonomou, P., and Tsezou, A. 2008. Integrative microRNA and proteomic approaches identify novel osteoarthritis genes and their collaborative metabolic and inflammatory networks. *PLoS ONE* 3:e3740.

17. Perera, R.J., and Ray, A. 2007. MicroRNAs in the search for understanding human diseases. *BioDrugs* 21:97-104.
18. Esau, C., Kang, X., Peralta, E., Hanson, E., Marcusson, E.G., Ravichandran, L.V., Sun, Y., Koo, S., Perera, R.J., Jain, R., et al. 2004. MicroRNA-143 regulates adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 279:52361-52365.
19. Kloting, N., Berthold, S., Kovacs, P., Schon, M.R., Fasshauer, M., Ruschke, K., Stumvoll, M., and Bluher, M. 2009. MicroRNA expression in human omental and subcutaneous adipose tissue. *PLoS ONE* 4:e4699.
20. Takanabe, R., Ono, K., Abe, Y., Takaya, T., Horie, T., Wada, H., Kita, T., Satoh, N., Shimatsu, A., and Hasegawa, K. 2008. Up-regulated expression of microRNA-143 in association with obesity in adipose tissue of mice fed high-fat diet. *Biochem Biophys Res Commun* 376:728-732.
21. Ortega, F.J., Moreno-Navarrete, J.M., Pardo, G., Sabater, M., Hummel, M., Ferrer, A., Rodriguez-Hermosa, J.I., Ruiz, B., Ricart, W., Peral, B., et al. 2010. MiRNA expression profile of human subcutaneous adipose and during adipocyte differentiation. *PLoS One* 5:e9022.
22. Joglekar, M.V., Joglekar, V.M., and Hardikar, A.A. 2009. Expression of islet-specific microRNAs during human pancreatic development. *Gene Expr Patterns* 9:109-113.
23. Joglekar, M.V., Parekh, V.S., and Hardikar, A.A. 2007. New pancreas from old: microregulators of pancreas regeneration. *Trends Endocrinol Metab* 18:393-400.
24. Herrera, B.M., Lockstone, H.E., Taylor, J.M., Wills, Q.F., Kaisaki, P.J., Barrett, A., Camps, C., Fernandez, C., Ragoussis, J., Gauguier, D., et al. 2009. MicroRNA-125a is over-expressed in insulin target tissues in a spontaneous rat model of Type 2 Diabetes. *BMC Med Genomics* 2:54.
25. Tavintharan, S., Chi, L.S., Fang, S.C., Arunmozhiarasi, A., and Jeyaseelan, K. 2009. Riboregulators and metabolic disorders: getting closer towards understanding the pathogenesis of diabetes mellitus? *Curr Mol Med* 9:281-286.
26. Mudhasani, R., Puri, V., Hoover, K., Czech, M.P., Imbalzano, A.N., and Jones, S.N. 2011. Dicer is required for the formation of white but not brown adipose tissue. *J Cell Physiol* 226:1399-1406.
27. Mori, M.A., Raghavan, P., Thomou, T., Boucher, J., Robida-Stubbs, S., Macotela, Y., Russell, S.J., Kirkland, J.L., Blackwell, T.K., and Kahn, C.R. 2012. Role of microRNA processing in adipose tissue in stress defense and longevity. *Cell Metab* 16:336-347.
28. Bray, G.A., Jablonski, K.A., Fujimoto, W.Y., Barrett-Connor, E., Haffner, S., Hanson, R.L., Hill, J.O., Hubbard, V., Kriska, A., Stamm, E., et al. 2008. Relation of central adiposity and body mass index to the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Am J Clin Nutr* 87:1212-1218.
29. Gomez-Ambrosi, J., Pastor, C., Salvador, J., Silva, C., Rotellar, F., Gil, M.J., Catalan, V., Rodriguez, A., Cienfuegos, J.A., and Fruhbeck, G. 2007. Influence of waist circumference on the metabolic risk associated with impaired fasting glucose: effect of weight loss after gastric bypass. *Obes Surg* 17:585-591.
30. Pou, K.M., Massaro, J.M., Hoffmann, U., Vasan, R.S., Maurovich-Horvat, P., Larson, M.G., Keaney, J.F., Jr., Meigs, J.B., Lipinska, I., Kathiresan, S., et al. 2007. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation* 116:1234-1241.
31. Tilg, H., and Moschen, A.R. 2006. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 6:772-783.
32. Delarue, J., and Magnan, C. 2007. Free fatty acids and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 10:142-148.
33. Vickers, K.C., Palmisano, B.T., Shoucri, B.M., Shamburek, R.D., and Remaley, A.T. 2011. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins. *Nat Cell Biol* 13:423-433.

34. Rome, S. 2013. Are extracellular microRNAs involved in type 2 diabetes and related pathologies? *Clin Biochem* 46:937-945.
35. Clement, K., Viguerie, N., Poitou, C., Carette, C., Pelloux, V., Curat, C.A., Sicard, A., Rome, S., Benis, A., Zucker, J.D., et al. 2004. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. *Faseb J* 18:1657-1669.
36. Weisberg, S.P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R.L., and Ferrante, A.W., Jr. 2003. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 112:1796-1808.
37. Kintscher, U., Hartge, M., Hess, K., Foryst-Ludwig, A., Clemenz, M., Wabitsch, M., Fischer-Posovszky, P., Barth, T.F., Dragan, D., Skurk, T., et al. 2008. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1304-1310.
38. Ortega, F.J., and Fernandez-Real, J.M. 2013. Inflammation in adipose tissue and fatty acid anabolism: when enough is enough! *Horm Metab Res* 45:1009-1019.
39. Xie, H., Lim, B., and Lodish, H.F. 2009. MicroRNAs induced during adipogenesis that accelerate fat cell development are downregulated in obesity. *Diabetes* 58:1050-1057.
40. Roncari, D.A., Lau, D.C., and Kindler, S. 1981. Exaggerated replication in culture of adipocyte precursors from massively obese persons. *Metabolism* 30:425-427.
41. Zaragosi, L.E., Wdziekonski, B., Brigand, K.L., Villageois, P., Mari, B., Waldmann, R., Dani, C., and Barbry, P. 2011. Small RNA sequencing reveals miR-642a-3p as a novel adipocyte-specific microRNA and miR-30 as a key regulator of human adipogenesis. *Genome Biol* 12:R64.
42. Joglekar, M.V., Patil, D., Joglekar, V.M., Rao, G.V., Reddy, D.N., Mitnala, S., Shouche, Y., and Hardikar, A.A. 2009. The miR-30 family microRNAs confer epithelial phenotype to human pancreatic cells. *Islets* 1:137-147.
43. Hilton, C., Neville, M.J., and Karpe, F. 2013. MicroRNAs in adipose tissue: their role in adipogenesis and obesity. *Int J Obes (Lond)* 37:325-332.
44. Hulsmans, M., De Keyzer, D., and Holvoet, P. 2011. MicroRNAs regulating oxidative stress and inflammation in relation to obesity and atherosclerosis. *Faseb J* 25:2515-2527.
45. Rottiers, V., and Naar, A.M. 2012. MicroRNAs in metabolism and metabolic disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol* 13:239-250.
46. Keller, P., Gburcik, V., Petrovic, N., Gallagher, I.J., Nedergaard, J., Cannon, B., and Timmons, J.A. 2011. Gene-chip studies of adipogenesis-regulated microRNAs in mouse primary adipocytes and human obesity. *BMC Endocr Disord* 11:7.
47. He, A., Zhu, L., Gupta, N., Chang, Y., and Fang, F. 2007. Overexpression of micro ribonucleic acid 29, highly up-regulated in diabetic rats, leads to insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol* 21:2785-2794.
48. Heneghan, H.M., Miller, N., McAnena, O.J., O'Brien, T., and Kerin, M.J. 2011. Differential miRNA expression in omental adipose tissue and in the circulation of obese patients identifies novel metabolic biomarkers. *J Clin Endocrinol Metab* 96:E846-850.
49. Ortega, F.J., Mercader, J.M., Catalan, V., Moreno-Navarrete, J.M., Pueyo, N., Sabater, M., Gomez-Ambrosi, J., Anglada, R., Fernandez-Formoso, J.A., Ricart, W., et al. 2013. Targeting the circulating microRNA signature of obesity. *Clin Chem* 59:781-792.
50. Guay, C., and Regazzi, R. 2013. Circulating microRNAs as novel biomarkers for diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 9:513-521.
51. Poste, G. 2011. Bring on the biomarkers. *Nature* 469:156-157.
52. 2003. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26 Suppl 1:S5-20.

53. 1979. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 28:1039-1057.
54. Fernandez-Real, J.M., and Pickup, J.C. 2012. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia* 55:273-278.
55. Nelson, E.A., and McGuire, A.L. 2010. The need for medical education reform: genomics and the changing nature of health information. *Genome Med* 2:18.
56. Mitchell, P.S., Parkin, R.K., Kroh, E.M., Fritz, B.R., Wyman, S.K., Pogosova-Agadjanyan, E.L., Peterson, A., Noteboom, J., O'Briant, K.C., Allen, A., et al. 2008. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:10513-10518.
57. Park, N.J., Zhou, H., Elashoff, D., Henson, B.S., Kastratovic, D.A., Abemayor, E., and Wong, D.T. 2009. Salivary microRNA: discovery, characterization, and clinical utility for oral cancer detection. *Clin Cancer Res* 15:5473-5477.
58. Wang, G., Kwan, B.C., Lai, F.M., Chow, K.M., Kam-Tao Li, P., and Szeto, C.C. 2010. Expression of microRNAs in the urinary sediment of patients with IgA nephropathy. *Dis Markers* 28:79-86.
59. Lasser, C., O'Neil, S.E., Ekerljung, L., Ekstrom, K., Sjostrand, M., and Lotvall, J. 2011. RNA-containing exosomes in human nasal secretions. *Am J Rhinol Allergy* 25:89-93.
60. Resnick, K.E., Alder, H., Hagan, J.P., Richardson, D.L., Croce, C.M., and Cohn, D.E. 2009. The detection of differentially expressed microRNAs from the serum of ovarian cancer patients using a novel real-time PCR platform. *Gynecol Oncol* 112:55-59.
61. Ng, E.K., Chong, W.W., Jin, H., Lam, E.K., Shin, V.Y., Yu, J., Poon, T.C., Ng, S.S., and Sung, J.J. 2009. Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer: a potential marker for colorectal cancer screening. *Gut* 58:1375-1381.
62. Zhu, W., Qin, W., Atasoy, U., and Sauter, E.R. 2009. Circulating microRNAs in breast cancer and healthy subjects. *BMC Res Notes* 2:89.
63. Rosell, R., Wei, J., and Taron, M. 2009. Circulating MicroRNA Signatures of Tumor-Derived Exosomes for Early Diagnosis of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 10:8-9.
64. Ai, J., Zhang, R., Li, Y., Pu, J., Lu, Y., Jiao, J., Li, K., Yu, B., Li, Z., Wang, R., et al. 2009. Circulating microRNA-1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun*.
65. Contu, R., Latronico, M.V., and Condorelli, G. Circulating microRNAs as potential biomarkers of coronary artery disease: a promise to be fulfilled? *Circ Res* 107:573-574.
66. Vasilescu, C., Rossi, S., Shimizu, M., Tudor, S., Veronese, A., Ferracin, M., Nicoloso, M.S., Barbarotto, E., Popa, M., Stanciu, O., et al. 2009. MicroRNA fingerprints identify miR-150 as a plasma prognostic marker in patients with sepsis. *PLoS One* 4:e7405.
67. Laterza, O.F., Lim, L., Garrett-Engele, P.W., Vlasakova, K., Muniappa, N., Tanaka, W.K., Johnson, J.M., Sina, J.F., Fare, T.L., Sistare, F.D., et al. 2009. Plasma MicroRNAs as sensitive and specific biomarkers of tissue injury. *Clin Chem* 55:1977-1983.
68. Wang, K., Zhang, S., Marzolf, B., Troisch, P., Brightman, A., Hu, Z., Hood, L.E., and Galas, D.J. 2009. Circulating microRNAs, potential biomarkers for drug-induced liver injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:4402-4407.
69. Arroyo, J.D., Chevillet, J.R., Kroh, E.M., Ruf, I.K., Pritchard, C.C., Gibson, D.F., Mitchell, P.S., Bennett, C.F., Pogosova-Agadjanyan, E.L., Stirewalt, D.L., et al. 2011. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:5003-5008.

70. Wang, K., Zhang, S., Weber, J., Baxter, D., and Galas, D.J. 2010. Export of microRNAs and microRNA-protective protein by mammalian cells. *Nucleic Acids Res* 38:7248-7259.
71. Gilad, S., Meiri, E., Yogev, Y., Benjamin, S., Lebanony, D., Yerushalmi, N., Benjamin, H., Kushnir, M., Cholakh, H., Melamed, N., et al. 2008. Serum microRNAs are promising novel biomarkers. *PLoS One* 3:e3148.
72. Hung, E.C., Chiu, R.W., and Lo, Y.M. 2009. Detection of circulating fetal nucleic acids: a review of methods and applications. *J Clin Pathol* 62:308-313.
73. Prats-Puig, A., Ortega, F.J., Mercader, J.M., Moreno-Navarrete, J.M., Moreno, M., Bonet, N., Ricart, W., Lopez-Bermejo, A., and Fernandez-Real, J.M. 2013. Changes in circulating microRNAs are associated with childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 98:E1655-1660.
74. Guay, C., Roggli, E., Nesca, V., Jacovetti, C., and Regazzi, R. 2011. Diabetes mellitus, a microRNA-related disease? *Transl Res* 157:253-264.
75. Ortega, F.J., Mercader, J.M., Moreno-Navarrete, J.M., Rovira, O., Guerra, E., Esteve, E., Xifra, G., Martinez, C., Ricart, W., Rieusset, J., et al. 2014. Profiling of Circulating MicroRNAs Reveals Common MicroRNAs Linked to Type 2 Diabetes That Change With Insulin Sensitization. *Diabetes Care*.
76. Zampetaki, A., Kiechl, S., Drozdov, I., Willeit, P., Mayr, U., Prokopi, M., Mayr, A., Weger, S., Oberhollenzer, F., Bonora, E., et al. 2010. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. *Circ Res* 107:810-817.
77. Kong, L., Zhu, J., Han, W., Jiang, X., Xu, M., Zhao, Y., Dong, Q., Pang, Z., Guan, Q., Gao, L., et al. 2011. Significance of serum microRNAs in pre-diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: a clinical study. *Acta Diabetol* 48:61-69.

Peus de taula i figura

Taula 1. Associació de microRNAs amb l'obesitat o la diabetis (T2D) en funció de si han sigut trobats augmentats (↑) o disminuïts (↓) al teixit adipós o al plasma de pacients respecte a control. ↓ indica troballes contradictòries, segons la bibliografia. Referències: 39, Diabetes (Xie, 2009), 21, PLoS ONE (Ortega, 2010), 48, JCEM (Heneghan, 2011), 19, PLoS ONE (Kloting, 2009), 46, BMC End Dis (Keller, 2009), 49, Clin Chem (Ortega, 2013), 73, JCEM (Prats-Puig & Ortega, 2013), 77, Acta Diabetol (Kong, 2011), 75, Diab Care (Ortega, 2014), 76, Diabetologia (Zampetaki, 2011).

Figura 1. Síntesis i secreció de microRNAs a l'adipòcit. DGCR8, component crític de la regió 8 del Síndrome de DiGeorge, RAN-GTP, proteïna G i GTPasa relacionada amb el transport de molècules del nucli al citoplasma, TRPB, proteïna d'unió a RNA, NPM1, nucleofosmina 1, MVB, vesícula de secreció o exosòmica, Ago2, argonauta 2, RISC, complex de silenciament induït per microRNAs, HDL, lipoproteïna d'alta densitat.

Figura 2. Relació de microRNAs identificats en obesitat i/o diabetis (T2D), al teixit adipós i/o al plasma, segons la bibliografia disponible.

Taula 1

microRNAS	Obesitat - Greix	Ref#	Obesitat - plasma	Ref#	T2D - plasma	Ref#
miR-140-5p	↑	19	↑	49, 73	↑	75
miR-222	↑	39	↑	49, 73	↑	75
miR-21	↑	46	↑	49	↓	76
miR-125b	↑	21	↓	49, 73	↓	75
miR-221	↑	21, 39	↓	49, 73		
miR-34a	↑	19			↑	77
miR-1229	↑	21				
miR-155	↑	19				
miR-181a	↑	19				
miR-199a-5p	↑	21				
miR-210	↑	19				
miR-27a	↑	19				
miR-30e	↑	19				
miR-99a	↑	21				
miR-132	↓	48, 19	↓	48		
miR-17-5p	↓	48, 19	↓	48		
miR-130b	↓	21	↓	49, 73	↓	75
miR-197	↓	19			↓	76
miR-103	↓	39				
miR-107	↓	39				
miR-134	↓	19				
miR-139-5p	↓	21				
miR-143	↓	39				
miR-145	↓	19				
miR-148	↓	39				
miR-185	↓	21				
miR-30a-5p	↓	39, 21				
miR-30c	↓	39, 21				
miR-422b	↓	39				
miR-484	↓	21				
miR-142-3p			↑	49, 73	↑	75
miR-126			↑	49	↓	76, 75
miR-195			↑	73	↓	75
miR-486-3p			↑	73	↓	76
miR-532-5p			↑	49, 73	↓	75
miR-122			↑	49, 73		
miR-16			↑	73		
miR-363			↑	73		
miR-486-5p			↑	73		
miR-28-3p			↓	73	↑	76
miR-15a			↓	49	↓	76
miR-193a-5p			↓	49		
miR-328			↓	73		
miR-520c-3p			↓	49		
miR-625			↓	49		
miR-423-5p			↓	73, 49	↓	75
miR-483-5p			↓	49		
miR-590-5p			↓	49		
miR-636			↓	49		
miR-124a					↑	77
miR-146a					↑	77
miR-29a					↑	77
miR-30d					↑	77
miR-375					↑	77
miR-9					↑	77
miR-150					↓	76
miR-191					↓	76
miR-192					↓	75
miR-20b					↓	76
miR-223					↓	76
miR-24					↓	76
miR-29b					↓	76
miR-320					↓	76

Figura 1

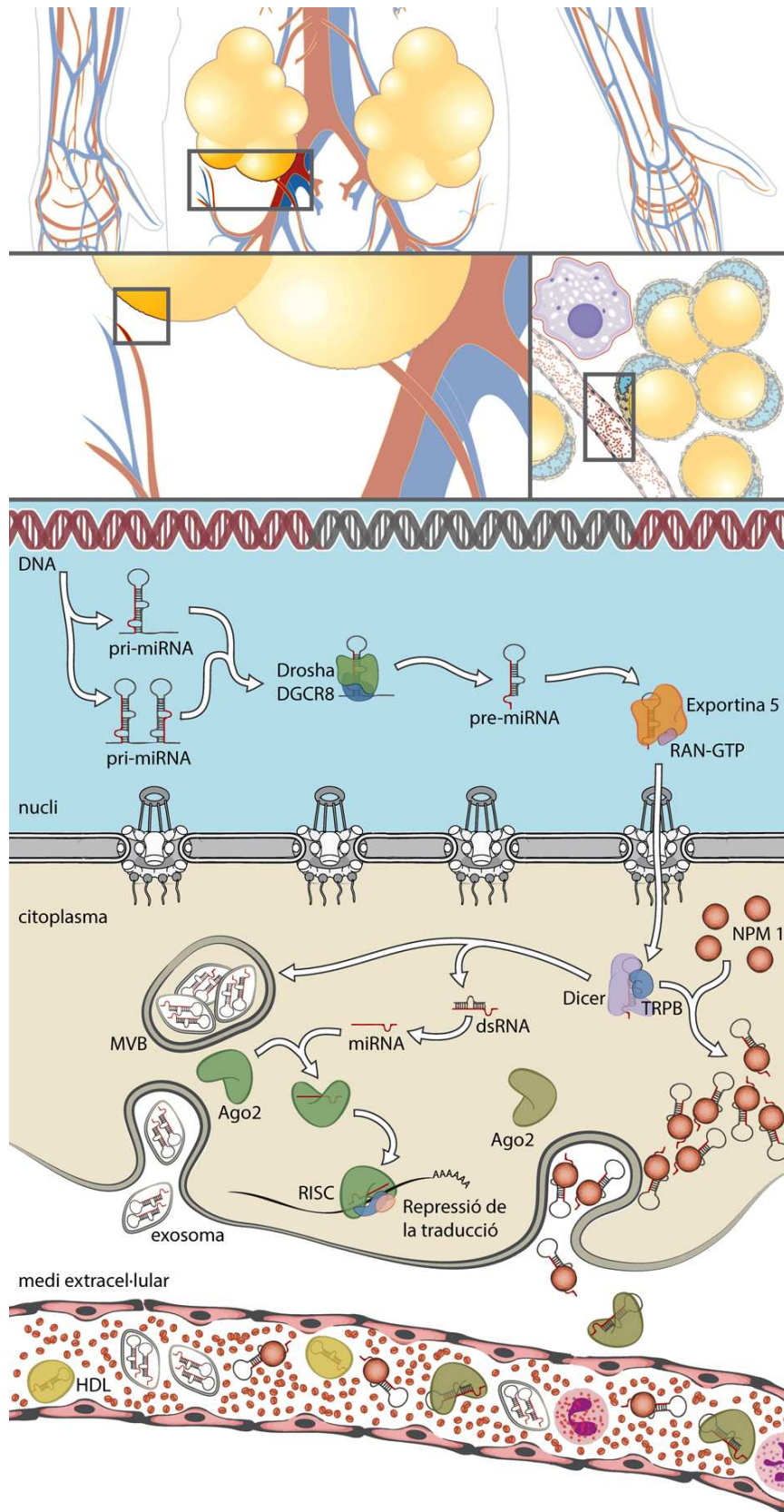


Figura 2

