

PAPER DELS miRNA EN CÀNCER: càncer de mama.

Guillem Rojas Moreno. Grau en Genètica. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra.



Càncer de mama

Incidència

- Actualment 12M de nous casos de càncer de mama l'any amb 465.000 morts.
- Pronòstic de 27M de nous casos l'any 2050.
- La mortalitat ha disminuït un 38% entre 1970 i l'actualitat.

- Aproximadament un 12% de les dones presentaran càncer de mama durant la seva vida, 100 vegades més que els homes. Tot i això, en aquests casos sol ser més agressiu degut al diagnòstic tardà.

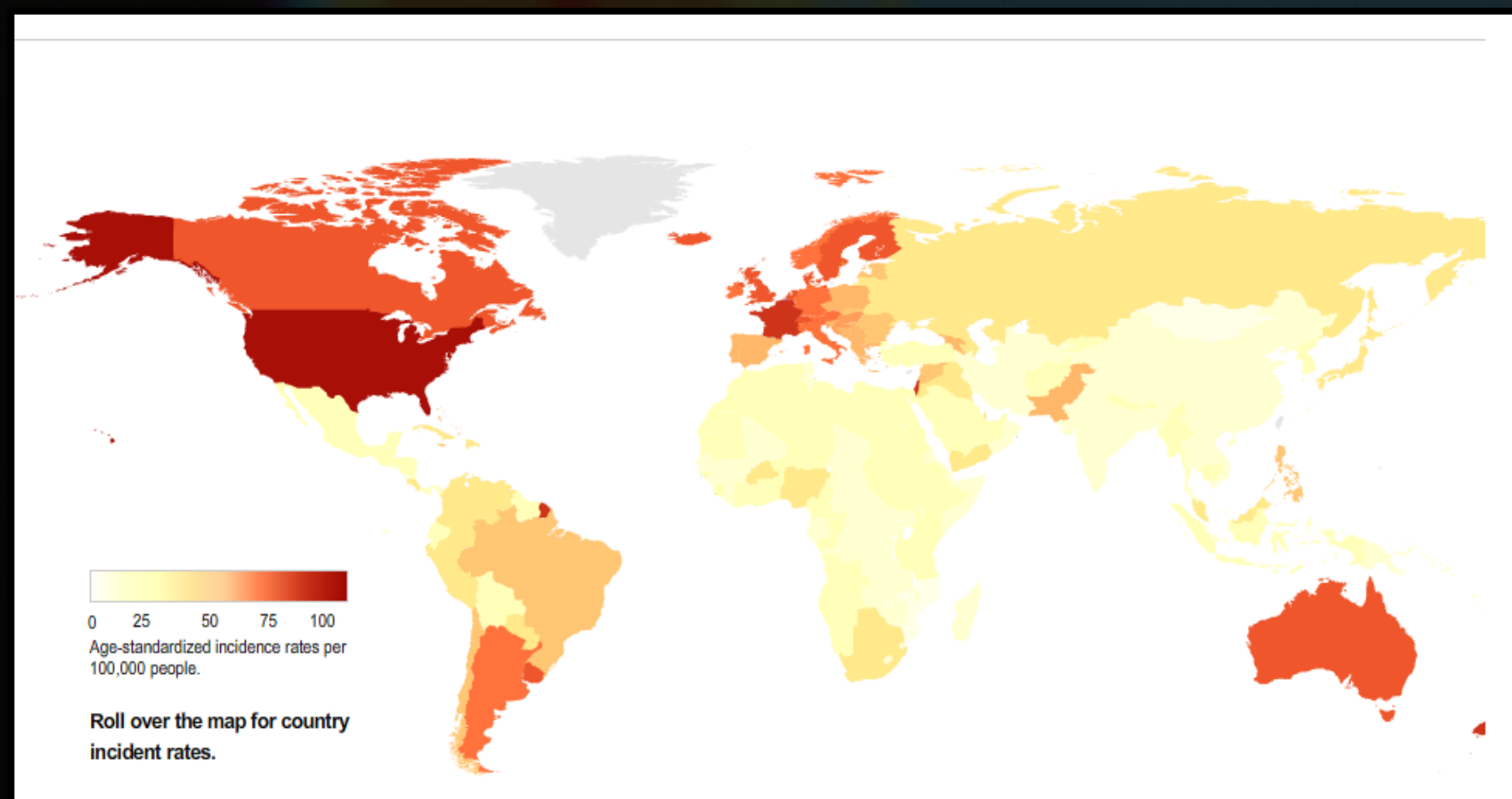


Fig. 1 Distribució geogràfica del càncer de mama International Agency for Research on Cancer

Pronòstic

Índex de Nottingham(NPI)

- Mida del tumor
- Grau del tumor
- Estat del node linfàtic

$$NPI = [0.2 \times \text{mida tumor (cm)}] + \text{grau tumor [1-3]} + \text{estat node linfàtic [1-3]}.$$

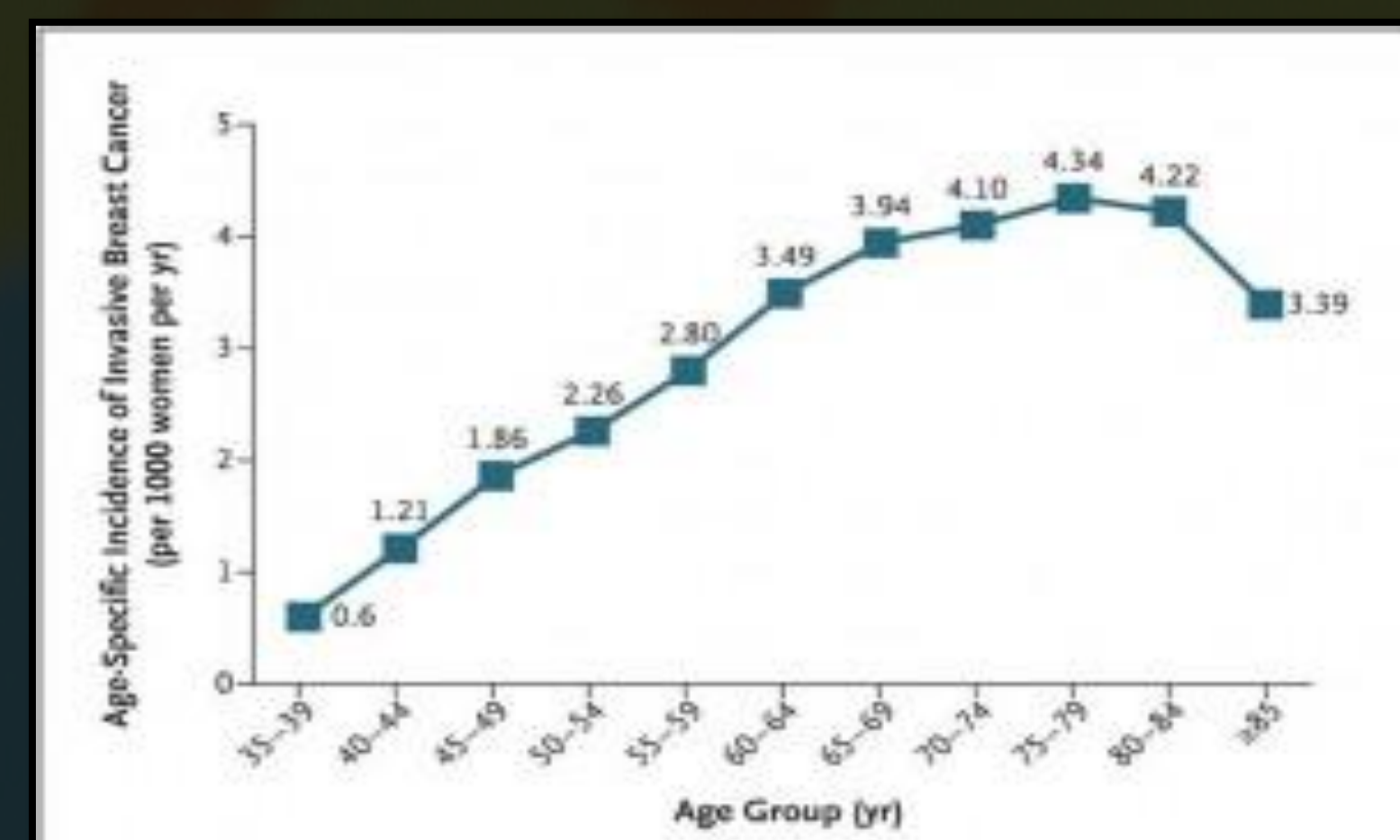
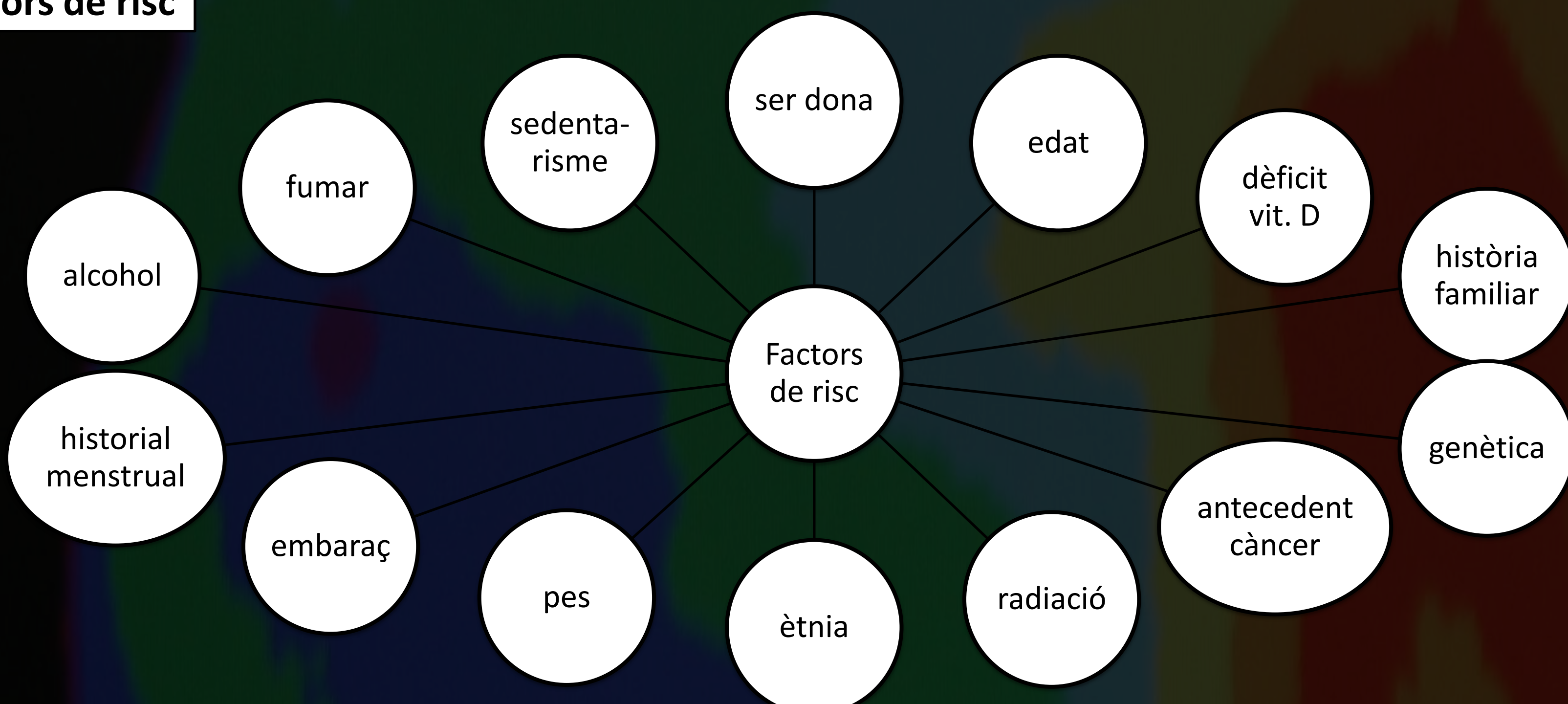


Fig.2 Número de casos de càncer de mama per 1000 dones i any en cada segment d'edat. New England Journal of Medicine 16 Setembre 2011

Factors de risc



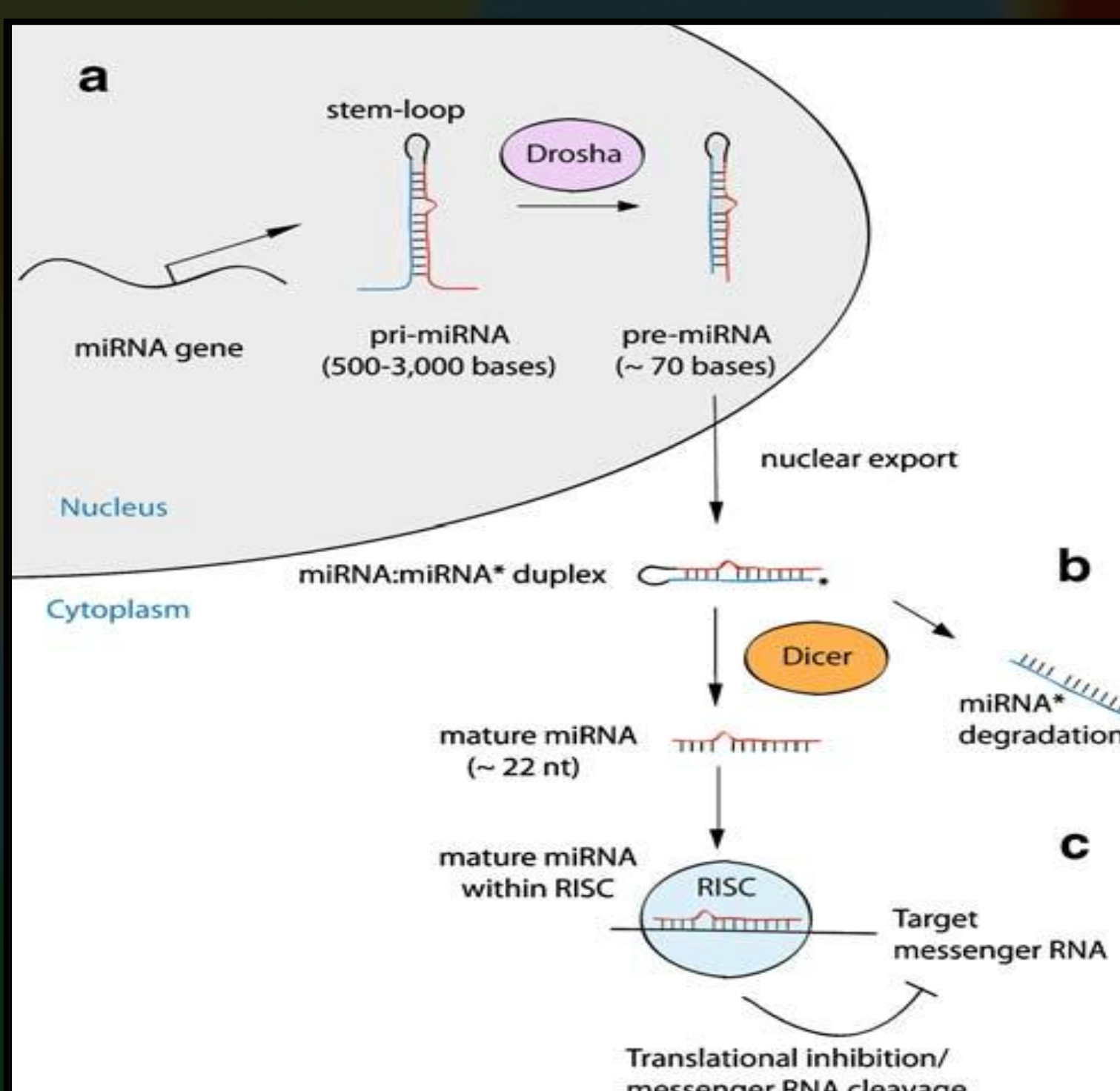
miRNA en càncer

Què són els miRNA?

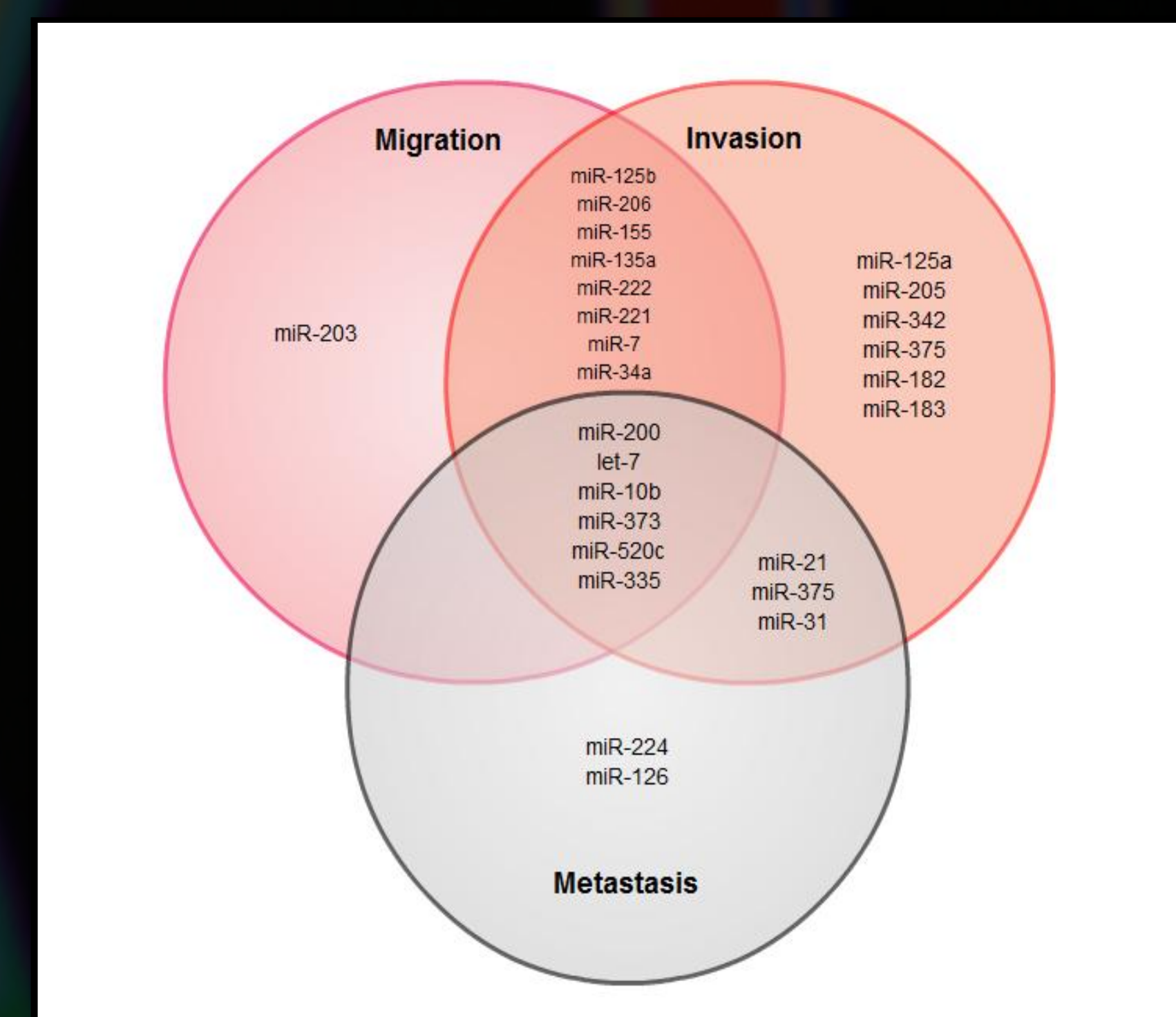
Són molècules petites, aproximadament d'entre 18 i 25 nucleòtids els quals modifiquen l'expressió gènica postranscripcionalment. Aquests s'uneixen a la regió 3' no traduïda (UTR) dels mRNA, la qual cosa genera repressió translacional o degradació dels missatgers.

Diversos miRNA estan expressats de manera aberrant en diferents tipus de càncer. Actuen modificant l'expressió tant d'oncogens com de gens supressors de tumors.

Biogènesi dels miRNA



Processos cel·lulars afectats pels miRNA



Mecanismes d'acció dels miRNA en càncer

La majoria de miRNAs s'uneixen per homologia a l'extrem 3' UTR dels mRNA diana tot i que en alguns casos també es poden unir a l'extrem 5' UTR. La regió clau en el reconeixement dels mRNA diana es troba a l'extrem 5' de la cadena de miRNA madura (seed-sequence).

- Homologia miRNA-missatger perfecte → trencament de la molècula de RNA mitjançant l'acció de les proteïnes argonautes del complex RISC.

- Homologia miRNA-missatger imperfecte → els miRNA redueixen els nivells de proteïna funcional sense alterar els nivells de mRNA ja que simplement impedeixen el transport d'aquests fent que acabin sent segrestats pels P-Bodies els quals contenen enzims de degradació.

Tipus de miRNA en càncer de mama

miRNA-34a

- Afavoreix mort cel·lular en tractaments de radioteràpia.
- Redueix proliferació i invasió cel·lular.
- Nivells baixos en càncer triple negatiu i mesenquimàtic

miRNA-200

- Afavoreix fenotip epitelial.
- Adquisició EMT (invasió).
- ↑mobilitat cels. tumorals

miRNA-342

- Inhibit provoca resistència a tamoxifen en tumors que sobreexpressen Her2

miRNA-375

- Possible funció com a GST?
- Regula RASD1 que modifica negativament ER- i ↑proliferació cel·lular.

miRNA-155

- Inhibit, ↑caspasa3 i provoca apoptosis.
- Relació inversa amb SOCS1.
- Sobreexpressat, reprimeix FOXO3a i provoca ↑supervivència cel·lular.

miRNA-125

- Repressió Hur
- ↓migració i proliferació
- Sobreexpressió HER2

miRNA-373/520c

- Ambdós són miRNA prometastàsics.
- miRNA-373 reprimeix CD44

miRNA-205

- Relació inversa amb HER3
- Adquisició EMT (invasió)
- ↑mobilitat cels. tumorals

miRNA-10b

- Controlat per twist impedeix trasllat d'mRNA d'homeobox D10 i genera invasió cel·lular i metastasi.

miRNA-206

- ↓migració de cel·lules tumorals degut a la inducció de morfologia alterada i parada del cicle cel·lular.

Let-7

- ↑Diferenciació cel·lular.
- ↑cel·lules altament desdiferenciades

miRNA-31

- Sobreexpressat, fa disminuir la capacitat invasora dels tumors
- Inhibit, provoca invasió cel·lular i metastasi.

GENS SUPRESSORS DE TUMORS

ONCOGENS

miRNA-21

- Inhibit redueix proliferació cel·lular i incrementa apoptosi.
- Sobreexpressat interacciona amb PDCD4 i maspin el que genera invasió i metastasi.
- Inversament correlacionat amb PTEN

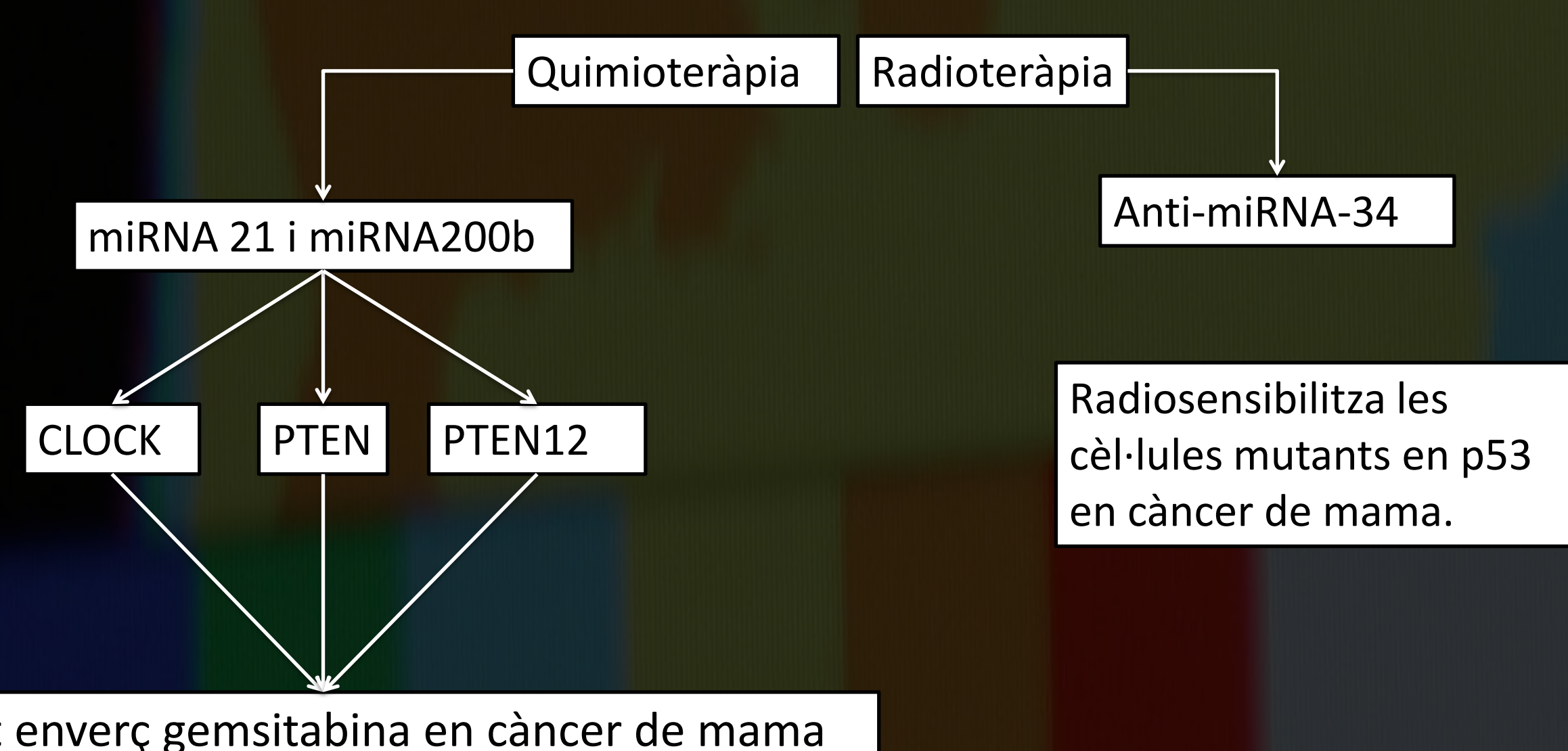
iRNA-221/222

- Reprimeixen TRPS1 que ↑EMT a través de ZEB2.
- Relacionats amb ER, per tant, tumors agressius.

Tractament

S'utilitzen miRNA tant com a eines de tractament com a dianes d'altres molècules.

Diversos miRNA tenen capacitat de influenciar sobre la resposta enverç teràpies dirigides, radioteràpia i quimioteràpia.



Conclusió

Amb aquest treball podem constatar que el paper dels miRNA en càncer de mama és bàsic, tant quantitativament com qualitativament. Hem vist com aquests actuen directament com a molècules que estimulen o impedeixen la formació de molts processos cancerígens així com també ho fan indirectament actuant i modulant diverses molècules responsables de tot tipus de malalties carcinogèniques. Degut a que els miRNA són unes molècules descobertes fa relativament poc, els processos als quals estan associats encara no són del tot coneguts i per tant és necessari un gran treball de recerca per part dels investigadors d'aquest camp. Tot i això ens trobem davant d'un dels factors amb més transcendència i potencial per modificar el càncer, tant el de mama com molts d'altres degut a l'alta especificitat i eficiència amb la que aquestes molècules actuen. És obvi que cada cop se'n sap més del camp però queda un llarg camí per acabar de resoldre tots els problemes que aquest ens planteja.

Referències

- Joy Tang, Amir Ahmad and Fazlul H. Sarkar. The Role of MicroRNAs in Breast Cancer Migration, Invasion and Metastasis. International journal of molecular science. 2012. 13 (13414-13437)
- Marilena V. Iorioa, Patrizia Casalini, Claudia Piovana, b, Luca Bracciola, Elda Tagliabuea. Breast cancer and microRNAs: therapeutic impact. The breast. 2011. 20 (63-70)