



Universidad de Valladolid

TRABAJO DE FIN DE GRADO

2022

microRNAs como biomarcadores en Artritis Reumatoide

Autor:

- Alfonso Herrero Ruiz

Tutora:

- Marita Hernández Garrido

1. Resumen
2. Introducción
3. Objetivos
4. Metodología
5. Resultados
6. Discusión
7. Conclusiones
8. Bibliografía
9. Anexos

1. Resumen

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad con escasos biomarcadores en la práctica clínica. Estos biomarcadores presentan limitaciones como su baja sensibilidad o especificidad, que pueden impedir el correcto manejo de la enfermedad, haciéndose necesaria la incorporación de nuevos biomarcadores.

Los microRNAs son cadenas cortas de nucleótidos cuya función es la regulación postranscripcional de genes y que podrían ser útiles en los distintos aspectos de la práctica clínica, dada su expresión variable y medible en los distintos escenarios de la enfermedad.

Tras una revisión sistemática de la literatura reciente, este trabajo reúne los distintos microRNAs que podrían ser empleados como biomarcadores en el manejo de la AR. El resultado final es un listado y una tabla con todos los microRNAs y sus aspectos más característicos, que facilitará el uso de los mismos en el manejo de la AR.

2. Introducción

La AR es una enfermedad crónica autoinmune inflamatoria caracterizada por dolor, hinchazón y destrucción de articulaciones sinoviales que conduce a discapacidad grave [1].

Su prevalencia en la población mundial es del 1%, siendo una de las enfermedades crónicas inflamatorias más frecuentes. Es especialmente prevalente en mujeres, fumadores y pacientes con historia familiar de AR. Puede desarrollarse a cualquier edad, sin embargo, es más frecuente entre los 30 y los 50 años [2].

La AR es una enfermedad multifactorial en la que intervienen tanto factores genéticos como ambientales. En su fisiopatología se han tenido en cuenta las infecciones, especialmente por su posible implicación como disparador o *'trigger'* de la enfermedad.

A pesar de que existen múltiples hipótesis acerca de la etiología de esta enfermedad, ésta no se conoce con precisión. Una de las explicaciones más reconocidas es la desregulación de los procesos de citrulinación que realiza la peptidil arginina deiminasa.

Estas citrulininas no son reconocidas como antígenos propios y desencadenan la respuesta inmune por medio de células dendríticas, linfocitos T (LT) CD4 auxiliares y los linfocitos B (LB) que comienzan a producir anticuerpos antipeptido cíclico citrulinado (APCC) y factor reumatoide (FR).

Los inmunocomplejos formados se desplazan hasta el líquido sinovial, donde comienzan el proceso de inflamación crónica de las distintas articulaciones del organismo [3]. La fisiopatología de la artritis reumatoide se esquematiza en la Figura 1 de anexos.

Si bien las articulaciones de las manos son generalmente las más características, cualquier articulación se puede ver afectada en la AR. Algunos ejemplos serían: articulaciones metatarsofalángicas, articulación atlantoaxoidea, articulación temporomandibular u otras como las presentes en la región de codos, rodillas y caderas [4].

Por otro lado, la AR es una enfermedad sistémica y que presenta por tanto manifestaciones extraarticulares. Estas manifestaciones extraarticulares se presentan en el 40% de los pacientes en algún momento del curso de la enfermedad. Una de las lesiones extraarticulares más característica de la AR son los nódulos reumatoides. Son lesiones localizadas de forma subcutánea y que se presentan fundamentalmente en superficies de extensión que son sometidas a presión externa como los codos y confieren un factor de riesgo para el desarrollo de otras manifestaciones extraarticulares si se presentan en las

fases tempranas de la enfermedad. Las manifestaciones cardíacas suponen un importante aumento de la morbimortalidad de los pacientes con AR [5,6].

No existen criterios patognomónicos para el diagnóstico de la AR. El paciente típico presenta inflamación de las articulaciones de reciente aparición, rigidez matutina y alteraciones analíticas en marcadores de inflamación. Sin embargo, ninguno de estos aspectos es específico de la AR, se precisan biomarcadores que faciliten la clínica de esta enfermedad.

El término 'biomarcador' o 'marcador biológico' hace referencia a una amplia subcategoría de signos que pueden ser medidos de forma precisa y reproducible. Por definición, los biomarcadores son características objetivas y cuantificables de procesos biológicos.

En los últimos años, se ha desarrollado sustancialmente la posibilidad de realizar mediciones a distintos niveles en el organismo, dando lugar a la aparición de una enorme cantidad de asociaciones entre biomarcadores y enfermedades. La correcta asociación de un biomarcador con su adecuado propósito permitiría una mayor velocidad, eficiencia y precisión en el desarrollo de herramientas clínicas [7,8].

A lo largo del tiempo se han ido reconsiderando los criterios diagnósticos para la AR con el objetivo de llegar a un diagnóstico precoz que permita establecer un tratamiento cuanto antes y así impedir el desarrollo de la enfermedad y la aparición de complicaciones discapacitantes. Anteriormente los criterios existentes incluían ítems que se presentaban fundamentalmente en formas tardías en las que el tratamiento no era tan eficaz e implicaban de por sí mal pronóstico [9].

En la actualidad los criterios más empleados son los proporcionados por ACR/EULAR de 2010. Estos criterios pierden cierta especificidad respecto a los anteriores, pero aumentan significativamente la sensibilidad para detectar a pacientes con AR en formas precoces, lo cual es esencial para establecer un tratamiento adecuado a tiempo. Para poder aplicarse, es necesario que el paciente presente al menos una articulación con sinovitis clínica y ésta no pueda ser explicada por otra causa. Una vez cumplido este criterio se consideran el número de articulaciones afectadas, los niveles de anticuerpos APCC y FR, los niveles de reactantes de fase aguda (PCR y VSG) y la duración de los síntomas [10]. La PCR y VSG son biomarcadores muy generales para enfermedades de componente inflamatorio e inmunológico, no solo para la AR, por lo que la inclusión de otros biomarcadores diferenciadores se torna necesario. Una de las moléculas emergentes en este aspecto son los microRNAs.

Los microRNAs son pequeñas moléculas de ARN de 19 a 25 nucleótidos que regulan el de forma postranscripcional la expresión de determinados genes. Un único microRNA puede afectar a múltiples ARN mensajeros e influenciar la expresión de distintos genes, frecuentemente involucrados es una determinada vía de funcional de interacción [11].

Del mismo modo que el ARN mensajero, los microRNAs se generan a partir de la transcripción del ADN nuclear. Esta transcripción se realiza a partir de promotores propios de los microRNAs, dando lugar a una cadena simple de más de 1000 nucleótidos conocida como pri-miRNA, que sufre un proceso de maduración como se detalla en la Figura 2 de anexos [12–14].

Como se ha mencionado anteriormente, la artritis reumatoide es una enfermedad crónica e invalidante que reduce sustancialmente la esperanza de vida, pero que al mismo tiempo su pronóstico mejora enormemente con un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado.

Dado el gran potencial que tienen los microRNAs como biomarcadores, el objetivo de esta revisión es identificar aquellos relacionados con la artritis reumatoide y generar tablas que compilen la información y puedan servir al clínico para tener una visión de las posibilidades de cara a mejorar el manejo de pacientes con artritis reumatoide.

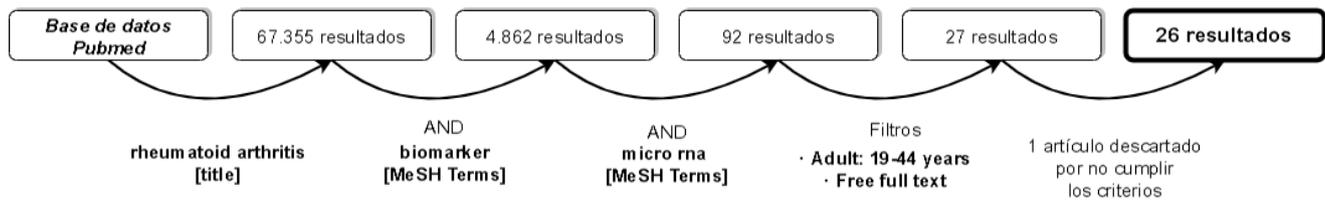
3. Objetivos

- Realizar una revisión sistemática de la investigación relacionada con los microRNAs en la AR.
- Recoger la información obtenida y obtener los aspectos más importantes de cada miRNA.
- Generar una tabla que facilite la consulta de dicha información.

4. Metodología

La revisión sistemática se ha realizado a través de la base de datos *Pubmed* siguiendo los pasos indicados en la Figura 1. La búsqueda de artículos se cerró el día 28 de marzo de 2022. Las palabras empleadas en la búsqueda fueron: *rheumatoid arthritis, biomarker y micro rna*. Se aplicaron los filtros: *Adult: 19-44 years y Free full text*.

Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica



5. Resultados

Los resultados de la revisión sistemática se recogen en la Tabla 1. El objetivo de esta tabla es servir como herramienta para el facultativo en la práctica clínica diaria que ofrezca información sobre los distintos microRNAs que existen en la AR; ofrece información sobre la localización, las vías y acciones, los niveles, la utilidad y el número de pacientes del estudio, para que el profesional pueda valorar el nivel de evidencia.

La revisión sistemática obtuvo 64 microRNAs, de los cuales 6 únicamente fueron mencionados sin aportar ningún otro tipo de información. Estos microRNAs son: miR-124a, miR-185, miR-203, miR-23, miR-23a y miR-579. Otros 6 microRNAs no aportaron ningún tipo de información clínica, por lo que tampoco se encuentran reflejados en las tablas, si bien están comentados en el anexo. Estos microRNAs son: miR-1202, miR-1246, miR-21, miR-3162, miR-4281 y miR-498. Todos los 52 microRNAs restantes aportaron información clínica relevante y están incluidos en la Tabla 1.

Más adelante se muestran las distintas características de los microRNAs clasificados en relación con su función en la clínica en la Tabla 2, que podría facilitar el uso al clínico. También se incluyen la Figura 3 de anexos que muestra la distribución de los microRNAs para cada aplicación clínica, la mayoría centrados en el diagnóstico, y la Tabla 1 de anexos, en la que se enumera cada uno de ellos.

En la revisión se comentan dos microRNAs con una denominación distinta al resto: let-7d y let-7i. La familia let-7 de microRNAs fue la primera que se conoció en humanos y su nomenclatura se mantiene por razones históricas.

A continuación, de forma más amplia se comentan los 22 microRNA más relevantes de la revisión. El resto se encuentran brevemente descritos en el anexo.

Tabla 1. Principales microRNAs obtenidos en la revisión.

miRNA	LOCALIZACIÓN	UTILIDAD	EFECTOS	ACCIÓN/VÍAS	OTRAS PATOLOGÍAS	n	REFERENCIAS
let-7d	S	Dx/Dx precoc	Elevados	Inflamación y tumorigénesis / Síntesis de O-glicanos mucinosos		78	(17)
let-7f1	S	Dx/Rpta to MITX	Elevados	Tumorigénesis / Síntesis de O-glicanos mucinosos		78	(17)
miR-106a	S	Rpta to anti-TNF α	Disminuidos	Inflamación y autoinmunidad / IL-8, IL-10, VEGF, CCL5		133	(40)
miR-107	S	Dx precoc	Elevados	Crecimiento celular, apoptosis e inflamación / Akt, MAPK		48	(33)
miR-122	S	Dx	Disminuidos	-/-	OA, LES, EGB	198	(34)
miR-124	S	Riesgo	-	-	LES	378	(41)
miR-125a	S	Dx	Elevados	Inflamación e inmunidad / -	Aterosclerosis coronaria	259	(21)
miR-125b	S	Rpta to FAM6C	Disminuidos	Inflamación en macrófagos / NF- κ B		153	(15, 16)
miR-126	S	Dx/Rpta to anti-TNF α	Elevados/Elevados*	Inflamación e inmunidad / -		174	(15, 17)
miR-130a	S	Dx/Riesgo	Elevados	Proliferación de linfocitos T/apoptosis / -		79	(17)
miR-132	S	Dx	Elevados/Disminuidos**	- / IL5, TNF α , NF- κ B	OA	137	(18, 19)
miR-134	S	Dx	Elevados	Activación de linfocitos T / IRAS	LES	334	(20)
miR-140	S	Dx	Elevados	Homeostasis del cartilago articular / -	LES	334	(20)
miR-143	S	Dx	Elevados	Inflamación y autoinmunidad / -		133	(40)
miR-144	S	Dx precoc	Elevados	-/-		48	(33)
miR-146a	S, LS	Dx/Dx diferencial/Rpta to anti-TNF α /Activ	Elevados/Elevados*	Inflamación, inmunidad, apoptosis y producción de NO del endotelio vascular / TNF α , IL-6, IL-17, FAF1, NF- κ B, TRAF6, IRAK1	OA, Aterosclerosis coronaria	647	(15, 18, 19, 21-24)
miR-146b	S	Rpta to anti-TNF α	Disminuidos	Inflamación y autoinmunidad / -		133	(40)
miR-155	S, LS, TS	Dx/Dx diferencial	Elevados	Inflamación, activación y maduración de linfocitos / PU.1, TNF α	OA, LES, SS, ES, Protriasis	881	(18, 19, 24, 25)
miR-15a	S	Dx	Elevados	Apoptosis / -	Aterosclerosis coronaria	307	(21, 33)
miR-16	S	Dx/Dx diferencial/Rpta to anti-TNF α /Predict to FAM6C	Elevados/Elevados*	Inflamación e inmunidad / TNF α	OA, LES, SS, ES	310	(15, 18, 19, 24)
miR-17	S	Dx	Disminuidos	Inflamación / -		79	(17)
miR-181d	S	Dx/Dx diferencial	Disminuidos	-/-	OA, LES, EGB	198	(34)
miR-199a	S	Predict to anti-TNF α	Disminuidos	Inflamación y autoinmunidad / -		133	(40)
miR-214	S	Dx EPI	Elevados*	- / SNAO4		64	(26)
miR-215-2	S	Dx	Disminuidos	-	OA, LES, EGB	198	(34)
miR-22	S	Dx precoc/Riesgo	Elevados/Elevados*	Hiperplasia sinovial y apoptosis / p53	LES	427	(20, 27)
miR-221	S	Dx precoc	Elevados	Inflamación y tumorigénesis / -	Artritis psoriásica	79	(17)
miR-223	S, LS	Dx/Dx diferencial/Rpta to FAM6C/Predict to anti-TNF α /Activ/Gravedad	Elevados/Elevados*	Inflamación, inmunidad, desarrollo de células inmunes y regulación de los osteoclastos / IGF-1, IL-10	OA	861	(15, 18, 21, 24, 28-30)
miR-23b	S, TS	Activ	Elevados	Inflamación y tumorigénesis / NF- κ B		227	(31)
miR-24	S	Dx/Dx precoc	Elevados	Apoptosis / -	LES, Aterosclerosis coronaria	840	(17, 20-22, 32)
miR-25	S	Dx	Elevados	-		48	(33)
miR-26a	S	Dx	Elevados	-	Aterosclerosis coronaria	259	(21)
miR-339	S	Dx	Elevados	Linfocitos T productores de IL-17 / IL-17		79	(17)
miR-342	S	Dx/Rpta to MITX	Disminuidos	Inflamación y tumorigénesis / -	OA, LES, EGB	198	(34)
miR-346	S	Rpta to anti-TNF α	Elevados	Inflamación y autoinmunidad / GCSF, IL-13		133	(40)
miR-34b	S	Dx	Elevados	Tumorigénesis, apoptosis y senescencia / CREB, SCD5		51	(28)
miR-361	S	Dx	Disminuidos	-/-		20	(30)
miR-363	S, LS	Dx/Dx precoc	Disminuidos	-/-		20	(30)
miR-382	S	Dx	Disminuidos	Inflamación e inmunidad / PTEV, ATR/Notor		45	(23)
miR-3925	S	Dx	Elevados*	-/-		60	(27)
miR-3926	S	Dx	Disminuidos	-/-	OA, LES, EGB	198	(34)
miR-431	S	Dx precoc	Disminuidos	Inflamación, tumorigénesis, proliferación celular y apoptosis / -	OA, LES, EGB	198	(34)
miR-451	S	-	Elevados	Inflamación / IL-6		48	(22)
miR-451a	S	Dx precoc	Elevados	-/-		48	(22)
miR-453a	S	Dx	Elevados	-/-		198	(34)
miR-4754	S	Dx	Elevados	-/-	OA, LES, EGB	198	(34)
miR-486	S	Rpta to anti-TNF α	Elevados*	Inflamación e inmunidad / BMP-1		60	(27)
miR-5106	S	Dx	Elevados	-/-	EA	35	(35)
miR-627	S	Dx	Elevados	- / BDNF34	LES	334	(20)
miR-9	S	Dx EPI	Elevados*	- / IRN γ , TNF α , IL-17A, IL-4, CXCL9, FR	OA, LES, EGB	64	(26)
miR-96	S	Dx	Disminuidos	Activación de linfocitos T / IRAS	LES	198	(34)

Tabla 2. Clasificación de los microRNAs por utilidad clínica.

UTILIDAD	miRNA	LOCALIZACIÓN	NIVELES	n	REFERENCIAS
Diagnóstico	let-7d	S	Elevados	79	[17]
	let-7i	S	Elevados	79	[17]
	miR-122	S	Disminuidos	198	[34]
	miR-125a	S	Elevados	259	[21]
	miR-126	S	Elevados	174	[15, 17]
	miR-130a	S	Elevados	79	[17]
	miR-132	S	Elevados/Disminuidos**	137	[18, 19]
	miR-134	S	Elevados	334	[20]
	miR-140	S	Elevados	334	[20]
	miR-143	S	Elevados	133	[40]
	miR-146a	S	Elevados	647	[15, 18, 19, 21-24]
	miR-155	S	Elevados	881	[18, 19, 24, 25]
	miR-15a	S	Elevados	307	[21, 33]
	miR-16	S	Elevados	310	[15, 18, 19, 24]
	miR-17	S	Disminuidos	79	[17]
	miR-181d	S	Elevados	198	[34]
	miR-219-2	S	Disminuidos	198	[34]
	miR-221	S	Elevados	79	[17]
	miR-223	S	Elevados	861	[15, 18, 21, 24, 28-30]
	miR-24	S	Elevados	840	[17, 20-22, 32]
	miR-26a	S	Elevados	259	[21]
	miR-339	S	Elevados	79	[17]
	miR-342	S	Disminuidos	198	[34]
	miR-34b	S	Elevados	51	[28]
	miR-361	S	Elevados	20	[30]
	miR-363	S	Disminuidos	45	[23]
	miR-3925	S	Disminuidos	198	[34]
	miR-3926	S	Disminuidos	198	[34]
	miR-4634	S	Elevados	198	[34]
	miR-4764	S	Elevados	198	[34]
miR-627	S	Elevados	334	[20]	
miR-9	S	Disminuidos	198	[34]	
miR-96	S	Disminuidos	334	[20]	
Diagnóstico diferencial	let-7d	S	Elevados	79	[17]
	miR-146a	LS	Elevados	647	[15, 18, 19, 21-24]
	miR-155	S	Elevados	881	[18, 19, 24, 25]
	miR-16	LS	Elevados	310	[15, 18, 19, 24]
	miR-181d	S	Elevados	198	[34]
miR-223	LS	Elevados	861	[15, 18, 21, 24, 28-30]	
Diagnóstico precoz	let-7d	S	Elevados	79	[17]
	miR-107	S	Elevados	48	[33]
	miR-144	S	Elevados	48	[33]
	miR-22	S	Elevados	427	[20, 27]
	miR-221	S	Elevados	79	[17]
	miR-24	S	Elevados	840	[17, 20-22, 32]
	miR-25	S	Elevados	48	[33]
	miR-361	S	Elevados	20	[30]
miR-431	S	Elevados	79	[17]	
miR-451a	S	Elevados	48	[33]	
Diagnóstico de EPI	miR-214	S	Elevados	64	[26]
	miR-7	S	Elevados	64	[26]
Monitorización de la respuesta al tratamiento	let-7i	S	Elevados	79	[17]
	miR-106a	S	Disminuidos	133	[40]
	miR-125b	S	Elevados	153	[15, 16]
	miR-126	S	Elevados	174	[15, 17]
	miR-146a	S	Elevados	647	[15, 18, 19, 21-24]
	miR-148b	S	Disminuidos	133	[40]
	miR-16	S	Elevados	310	[15, 18, 19, 24]
	miR-223	S	Elevados	861	[15, 18, 21, 24, 28-30]
	miR-339	S	Elevados	79	[17]
miR-346	S	Elevados	133	[40]	
miR-5196	S	Elevados	35	[35]	
Predictor de la respuesta al tratamiento	miR-16	S	Elevados	310	[15, 18, 19, 24]
	miR-199a	S	Disminuidos	133	[40]
	miR-223	S	Elevados	861	[15, 18, 21, 24, 28-30]
Actividad	miR-146a	S	Elevados	647	[15, 18, 19, 21-24]
	miR-223	S	Elevados	861	[15, 18, 21, 24, 28-30]
	miR-23b	S	Elevados	227	[31]
Riesgo	miR-124	S	-	378	[124]
	miR-130a	S	Elevados	79	[17]
	miR-22	S	Elevados	427	[20, 27]
Gravedad	miR-223	S	Elevados	861	[15, 18, 21, 24, 28-30]

miR-125b

miR-125b ha sido descrito anteriormente como regulador del desarrollo de las células inmunes y de la inflamación. Se ha relacionado con moléculas como TNF α , IFN γ , CCL4 y MMP-13. Los niveles de miR-125b en plasma y células monomorfonucleares en suero se han estudiado en pacientes con AR tanto temprana como establecida, comprobándose que están significativamente disminuidos en comparación con controles sanos en ambos casos. Además, el empleo de fármacos anti-TNF α aumentó a lo largo de tiempo de tratamiento los niveles de miR-125b en pacientes respondedores. Los valores de miR-125b en plasma y células monomorfonucleares en suero podrían ser útiles como biomarcadores para monitorizar el tratamiento en pacientes con AR [15,16].

miR-126

Se sabe que miR-126 es un importante regulador de la inmunidad e inflamación. En comparación con individuos sanos, los pacientes con AR presentan niveles elevados de miR-126 en suero. Los estudios disponibles indican que estos niveles se elevan aún más en respuesta al tratamiento con anti-TNF α en pacientes respondedores. Los niveles de miR-126 en plasma han sido relacionados estadísticamente con PCR y VSG y estaban significativamente elevados en pacientes con mayor riesgo de desarrollar AR. Los niveles de miR-126 en suero también han sido estudiados en pacientes con artralgia, estando significativamente elevados en comparación con controles sanos pero disminuidos en comparación con pacientes con AR. miR-126 podría ser útil como biomarcador para el diagnóstico y monitorización del tratamiento en pacientes con AR [15,17].

miR-134

miR-134 interviene en la activación y desarrollo de linfocitos a través de la regulación de proteínas como KRAS. La concentración de miR-134 en suero en pacientes con AR es significativamente mayor que en controles sanos. El estudio referenciado aporta un panel con distintos microRNAs que permite la diferenciación entre sujetos sanos y pacientes con AR. También distingue sujetos sanos de pacientes con LES, pero no es capaz de distinguir ambas enfermedades, por lo que parece un panel destinado a detectar enfermedades autoinmunes en general [20].

miR-140

miR-140, junto con miR-134 forma parte del panel mencionado anteriormente para el diagnóstico de enfermedades autoinmunes y del mismo modo que éste, sus niveles se encuentran elevados en suero en comparación con controles sanos. Se ha identificado

como modulador de la homeostasis del cartílago articular y se ha estudiado especialmente en pacientes con OA. En estos pacientes la concentración de miR-140 en tejido sinovial es mayor que en pacientes con AR [20].

miR-146a

miR-146a es uno de los microRNAs que más peso tienen en esta revisión bibliográfica. Se ha relacionado con distintos procesos de inflamación, como la producción de óxido nítrico por el endotelio vascular [21], inmunidad, en particular con la inmunidad innata [22] o con la función de apoptosis [23]. Se ha descrito su importancia en la regulación de múltiples moléculas como TNF α , IL-6, IL-17, FAF1, NF-kB, TRAF6, IRAK-1. Diversos estudios se han enfocado en miR-146a en suero. Se ha determinado que los niveles de miR-146a en suero aumentan en pacientes respondedores al tratamiento con anti-TNF α , de modo que podría ser útil para la monitorización de la respuesta al tratamiento con anti-TNF α [15]. Por otro lado, se han estudiado estos niveles en pacientes con AR temprana, siendo menores que en pacientes con AR establecida y que controles sanos. Esto podría indicar que los niveles bajos de miR-146a en suero podrían representar el inicio de la patología [24].

miR-146a también ha sido estudiado en líquido sinovial, donde ha demostrado que es capaz de distinguir entre pacientes con AR y pacientes con OA, estando los niveles de miR-146a significativamente elevados en los primeros, de modo que podría servir como biomarcador para el diagnóstico diferencial [18].

Los estudios de miR-146a en células monomorfonucleares en suero han demostrado que las concentraciones son mayores en pacientes con AR en comparación con controles sanos. Además, se han relacionado estas concentraciones con marcadores de inflamación como PCR o VSG por lo que además de como biomarcador diagnóstico podrían servir para monitorizar la actividad de la enfermedad [19].

miR-155

miR-155 es otro de los microRNAs que toma más importancia a lo largo de la revisión. Se sabe que miR-155 interviene en procesos de inflamación, activación y desarrollo de los linfocitos asociándose a la regulación de vías como la de TNF α . Los niveles de miR-155 se han encontrado elevados en comparación con controles sanos en células monomorfonucleares en suero, en tejido sinovial y en líquido sinovial. Además, se ha identificado que pacientes con psoriasis también presentan niveles elevados, similares a los de pacientes con AR seronegativa, aunque no tanto como los pacientes con AR seropositiva. miR-155 regula negativamente PU.1, un factor de transcripción que al mismo

tiempo regula negativamente la producción de anticuerpos [25]. En cuanto a los estudios en suero, miR-155 presenta niveles similares a controles sanos en pacientes con AR temprana, pero estos se elevan a medida que avanza la enfermedad [24]. Por otro lado, las concentraciones de miR-155 en líquido sinovial de pacientes con AR fueron significativamente mayores que en pacientes con OA de modo que en este sentido también podría emplearse en el diagnóstico diferencial de estas patologías [18]. En células monomorfonucleares en suero, miR-155 se ha encontrado elevado en pacientes con AR en comparación con controles sanos y controles patológicos (LES, síndrome de Sjögren y esclerosis sistémica) [19].

miR-16

miR-16 ha sido identificado como un importante regulador de la respuesta inflamatoria y del desarrollo de células inmunes, mostrando estrecha relación con vías relacionadas con la patogenia de la AR como la del TNF α [15,19]. Los niveles de miR-16 en suero se han encontrado elevados en pacientes con AR respondedores a 6 meses de tratamiento con anti-TNF α , por lo que se podría considerar un potencial biomarcador para la monitorización de la respuesta al tratamiento con anti-TNF α [15].

Uno de los aspectos más interesantes de este microRNA es el comportamiento de sus concentraciones en los primeros meses de tratamiento con anti-TNF α y su relación con la actividad de la enfermedad. Inicialmente en pacientes con AR temprana la concentración de miR-16 en suero está aumentada en comparación con sujetos sanos. Una vez se inicia el tratamiento, los primeros 3-6 meses los niveles aumentan en pacientes respondedores en comparación con los niveles basales para finalmente a los 12 meses situarse por niveles inferiores a los basales. Además, se ha establecido correlación entre los niveles basales elevados con la mejora en los marcadores de actividad (DAS 28) a los tres meses, y lo que es más importante, el aumento de los niveles de miR-16 en suero en los primeros meses parece estar relacionado con una disminución de DAS28 a los 12 meses. El estudio de comportamiento de este miRNA en suero podría servir tanto como predictor de la respuesta al tratamiento como para la monitorización de la respuesta al mismo [15,24].

Otros estudios en líquido sinovial, han determinado que miR-16 es capaz de distinguir entre pacientes con OA y pacientes con AR, siendo las concentraciones significativamente más elevadas en estos últimos [18].

miR-214

miR-214 se ha estudiado en relación con el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en pacientes con AR. Regula SMAD4, un gen que codifica para una proteína encargada del procesamiento del TGF- β , implicado en la fisiopatología de EPI. Los niveles de miR-214 se han estudiado en pacientes con AR, encontrando niveles elevados cuando existía EPI. miR-214 podría ser un biomarcador empleado para el diagnóstico de EPI en pacientes con AR [26].

miR-22

Se ha relacionado a miR-22 con la hiperplasia sinovial y con la apoptosis celular al regular vías como la de p53. Ha sido incluido en un panel diagnóstico al presentar niveles en suero significativamente más elevados en comparación con controles sanos. Sin embargo, este panel no ha sido capaz de diferenciar pacientes con AR de pacientes con LES, de modo que parece más orientado a detectar enfermedades de características autoinmunes. Por otro lado, se ha estudiado en pacientes seropositivos, concluyendo que aquellos pacientes que posteriormente desarrollaron AR presentaron concentraciones mayores en suero de miR-22 en comparación con aquellos que no progresaron a la enfermedad. Esto añade un importante potencial para el diagnóstico temprano a miR-22 [20,27].

miR-223

miR-223 se ha encontrado referido de forma exhaustiva en la revisión sistemática realizada. Sus funciones expuestas son amplias en relación con los procesos de inflamación: producción de citoquinas en macrófagos, regulación de los osteoclastos o diferenciación y desarrollo de los LB. Además, miR-223 interviene en la secreción de IL-10 a partir de la regulación de la expresión de IGF-1 [28]. miR-223 se ha estudiado fundamentalmente en suero, demostrando capacidad diagnóstica tanto tardía como temprana al diferenciar controles sanos de pacientes con AR establecida [21,29] y temprana [30].

En distintos estudios se han propuesto los niveles de miR-223 como predictores de la respuesta al tratamiento encontrando resultados ambiguos. En pacientes con AR tratados con metotrexato (MTX), los niveles elevados en suero de miR-223 previos al inicio del tratamiento parecen ser predictores de una buena respuesta al mismo [24]. Sin embargo, también se ha concluido que pacientes con AR que inician tratamiento con metotrexato y un fármaco anti-TNF α tienen peor respuesta a mayores niveles de miR-223 en suero y estos niveles aumentan a lo largo del tratamiento en pacientes respondedores [15]. Por otro lado, miR-223 se ha postulado como posible biomarcador para determinar la actividad de la

enfermedad en pacientes con AR temprana al presentar correlación estadística con parámetros como PCR y DAS28 [24].

Además, los niveles de miR-223 elevados en suero se han correlacionado estadísticamente con la presencia de nódulos subcutáneos que implican un peor pronóstico de la enfermedad [29]. miR-223 también estaba elevado en comparación con controles sanos en células monomorfonucleares en suero. También se correlacionaron estadísticamente estos niveles con los niveles de FR en suero [28].

Por último, miR-223 también podría servir como herramienta para el diagnóstico diferencial al presentar niveles significativamente más elevados en pacientes con AR en líquido sinovial en comparación con pacientes con OA [18].

miR-23b

miR-23b ha sido relacionado con los procesos de inflamación y génesis tumoral y de ha identificado como modulador de distintas vías como la de NF-kB. Los estudios han enfocado miR-23b como un prometedor marcador de la actividad de la enfermedad al presentar correlación estadística con parámetros analíticos como VSG, PCR o PCR-us o índices de actividad como DAS28. Por otro lado, miR-23 parece tener potencial diagnóstico al presentar niveles elevados en suero, tejido sinovial y sinoviocitos de tipo fibroblástico en comparación con controles sanos y potencial como monitor de la respuesta al tratamiento ya que se ha observado que sus niveles disminuyen a medida que mejoran las condiciones clínicas de los pacientes [31].

miR-24

miR-24 es también un microRNA destacado dentro de esta revisión sistemática. Interviene en procesos de inflamación e inmunidad como el desarrollo de células inmunes, mantenimiento de LT autorreactivos o la modulación de los osteoclastos. La intervención de miR-24 se ha estudiado en distintas vías como la síntesis de los O-glicanos de tipo mucinoso, la IL-6 o NF-kB. Los estudios sobre miR-24 se han realizado fundamentalmente en suero, donde su concentración está significativamente elevada en comparación con controles sanos [17,20,21]. Además, estas concentraciones también están elevadas en pacientes con mayor riesgo de desarrollar AR por lo que miR-24 podría tener también valor como biomarcador para el diagnóstico precoz [17]. miR-24 se ha combinado con otros biomarcadores anteriormente descritos como miR-134, miR-140 y miR-22 para formar un panel que diferencia con seguridad pacientes con AR y controles sanos, aunque no diferencia paciente con AR de pacientes con LES por lo que parece ser un panel más

enfocado a detectar enfermedades autoinmunes [20]. Por otro lado, miR-24 se ha estudiado en suero en comparación con otros microRNAs demostrando un gran potencial diagnóstico específicamente en paciente con AR seronegativa. Además, a pesar de no haber presentado correlación estadística con la aparición de aterosclerosis sí que lo ha hecho con la medida de circunferencia de la cintura [21]. Entre otros aspectos, miR-24 se encuentra más elevado en LT de memoria en suero en comparación con otras estirpes de LT [22]. Por último, se ha estudiado la variación de la secuencia de miR-24 debido a su asociación con la expresión de la dihidrofolato reductasa (DHFR), suponiendo que pudieran existir variaciones en cuanto al tratamiento con metotrexato. Sin embargo, no se han variaciones que modifiquen la respuesta al metotrexato que afecten a los niveles de DHFR [32].

miR-25

miR-25 interviene en la regulación de los procesos de apoptosis y ha sido estudiado en el suero de pacientes con AR temprana. En comparación con sujetos sanos, los niveles de miR-25 en pacientes con AR presentan niveles significativamente más elevados. Se ha combinado miR-25 con otros biomarcadores en suero como miR-451a y TWEAK para elaborar un panel enfocado al diagnóstico temprano que ha demostrado superar a los APCC [33].

miR-34b

miR-34b interviene en procesos de carcinogénesis, apoptosis y senescencia. Las concentraciones de miR-34b en LT en suero en pacientes con AR son significativamente mayores en comparación con controles sanos de modo que tendría potencial como biomarcador diagnóstico. Se ha estudiado la interacción de miR-34b con SCD5, una proteína encargada del control de la lipogénesis, la proliferación celular y la carcinogénesis, determinando que miR-34b regula negativamente la expresión de esta proteína. También se ha estudiado su relación con CREB, un factor de transcripción asociado anteriormente a disfunción de los sinoviocitos en pacientes con AR. miR-34b parece regular negativamente la expresión del ARN mensajero de CREB. Esto se ha comprobado mediante la transfección de miR-34b y de un control (oligonucleótidos) en células Jurkat, midiendo posteriormente las concentraciones de ARN mensajero de CREB y las concentraciones de la proteína. La transfección de miR-34b no modifica las concentración de ARN mensajero pero si las de CREB. Esto sugiere que miR-34b regula negativamente CREB inhibiendo su traducción y no acelerando la degradación de su ARN mensajero [28].

miR-451a

Los niveles de miR-451a en suero en pacientes con AR temprana están significativamente elevados en comparación con controles sanos. Existe un panel enfocado al diagnóstico temprano de la AR elaborado con miR-451 junto con otros dos biomarcadores: miR-25 y TWEAK. Este panel ha demostrado superioridad frente a los APCC para detectar pacientes con AR temprana [33].

miR-4634

Los niveles de miR-4634 se han encontrado elevados en pacientes con AR en comparación con controles sanos, de modo que tiene potencial como biomarcador para el diagnóstico de AR. Además, estos niveles se han correlacionado estadísticamente con valores analíticos como VSG y FR e índices de la actividad de la enfermedad como TJC, SJC y DAS28. Esto permitiría pensar en los niveles de miR-4634 como un biomarcador indicador de la actividad de la AR [34].

miR-4764

Del mismo modo que el miRNA anterior, miR-4764 permite diferenciar pacientes con AR y controles sanos al presentar niveles elevados en suero. Asimismo, es capaz de diferenciar a través de estos niveles pacientes con AR de otras enfermedades inflamatorias como OA, LES y EGB al presentar niveles significativamente más elevados que estas. Por otro lado, miR-4764 en suero se ha correlacionado en pacientes con AR con TJC, SJC, DAS28 y negativamente con IL-6. Toda esta información nos permite inferir que miR-4764 es un potencial biomarcador para diagnóstico, diagnóstico diferencial y marcador de la actividad de la AR [34].

miR-5196

miR-5196 se ha estudiado tanto en AR como en espondilitis anquilosante (EA). En ambos casos, se han estudiado las concentraciones de miR-5196 en suero. Los niveles basales de los pacientes tanto de AR como de EA estaban significativamente elevados en comparación con sujetos sanos. En sendas enfermedades, los pacientes que recibieron tratamiento a lo largo de 6 meses con anti-TNF α , presentaron una disminución significativa de las concentraciones de miR-5196. Además, esta variación se correlacionó estadísticamente con la mejora de los índices DAS28 y ASDAS respectivamente. Un dato interesante es que si bien los niveles de miR-5196 en suero se correlacionaron en ambas patologías con sus respectivos índices de actividad, el marcador de inflamación de inflamación PCR no se correlacionó con estos índices. Esto podría significar que miR-5196 supera a PCR como

biomarcador de la actividad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento con anti-TNF α [35].

miR-7

Se conoce que miR-7 tiene como uno de sus genes objetivo a BLOC1S4, afectado en el desarrollo del síndrome de Hermansky-Pudlak. Tiene utilidad como biomarcador para el diagnóstico de EPI en pacientes con AR, ya que presenta niveles significativamente superiores en pacientes con AR y EPI en comparación con aquellos que no presentan afectación pulmonar [26].

miR-9

miR-9 presenta niveles disminuidos en suero en pacientes con AR en comparación con controles sanos. Además, existe correlación estadística entre estos niveles y parámetros analíticos en suero como IFN, TFN α , IL-17A, IL-4, CXCL9 y FR. Por otro lado, miR-9 presenta concentraciones elevadas en suero en comparación con otras enfermedades como LES y EGB. Por tanto, miR-9 presenta potencial como biomarcador para el diagnóstico y diagnóstico diferencial de la AR [34].

let-7d

let-7d se ha relacionado con procesos de inflamación y tumorigénesis y se conoce su implicación en las vías de síntesis de O-glicanos de tipo mucinoso. Los niveles de let-7d se encontraban significativamente elevados en suero en pacientes con AR en comparación con sujetos sanos. Además, estos niveles también estaban aumentados en pacientes con riesgo de desarrollar AR. Por tanto, let-7d tiene potencial como biomarcador para el diagnóstico y diagnóstico precoz de AR [17].

let-7i

Del mismo modo que let-7d, let-7i interviene en las vías de síntesis de O-glicanos de tipo mucinoso y en procesos de tumorigénesis, aunque no de inflamación. Sus niveles en suero se encuentran elevados en pacientes con AR en comparación con controles sanos. Por otro lado, estos niveles disminuyeron en pacientes tratados con MTX durante 3 meses. let-7d se podría emplear como biomarcador para el diagnóstico y monitorización de la respuesta al tratamiento con MTX [17].

circRNAs

En dos estudios de la revisión sistemática se comenta también la utilidad de los RNA circulares en la artritis reumatoide [36,37]. Sus características más relevantes se resumen en la Tabla 2 de anexos.

6. Discusión

La AR es una enfermedad crónica e invalidante, pero que con un diagnóstico y tratamiento precoces consigue una sustancial mejora en el pronóstico. Por desgracia, apenas existen biomarcadores objetivos que permitan seguir rutas de actuación de forma temprana en la práctica clínica. Además, estos biomarcadores en ocasiones no son diferenciadores (por ejemplo, los APCC están ausentes en un tercio de los pacientes con AR) [38]. Dado este contexto, existe la necesidad de conseguir nuevos biomarcadores para el manejo de la AR con el objetivo de mejorar distintos aspectos clínicos como el diagnóstico, tratamiento y monitorización de la enfermedad. Esta revisión sistemática recoge los artículos de investigación en los que se valora el potencial de los microRNAs como biomarcadores para el desempeño clínico en pacientes con AR.

Los miRNA que más información aportan a esta revisión son miR-146a, miR-155, miR-16, miR-223 y miR-24. Esto se debe fundamentalmente que estos microRNAs se llevan estudiando mucho más tiempo que el resto (el estudio que más antiguo de esta revisión es del 2008 e incluye 3 de estos 5 microRNAs [19]).

Distintos estudios de la revisión comparan los microRNAs con los parámetros ya conocidos que se emplean en la AR como la PCR o los APCC. Los resultados obtenidos demuestran que éstos son superados por los microRNAs [33,35]. Además, en varios de los estudios de la revisión, se han empleado paneles que combinan la medición de concentraciones de microRNAs con otros parámetros analíticos, mejorando aún más la capacidad de estos biomarcadores [20,33].

Los microRNAs han demostrado utilidad en la detección de afectación extraarticular. miR-7 y miR-214 podrían facilitar el diagnóstico en pacientes con EPI, entidad que empeora considerablemente el pronóstico en pacientes con AR y que se presenta con relativa frecuencia dado el amplio uso de MTX como tratamiento [26]. Otro ejemplo sería el de miR-223, que se ha relacionado con la aparición de nódulos subcutáneos cuya detección precoz tiene especial importancia por la asociación de la misma con formas graves de AR [29].

La razón fundamental que limita la obtención de un tratamiento eficaz para la AR es la inexistencia de una causa clara que produzca la enfermedad. La fisiopatología de la AR es compleja y a pesar de la existencia de hipótesis sólidas sobre la misma, aún no es comprendida con claridad. Aun no siendo el objetivo principal de esta revisión, ésta arroja información interesante sobre el papel de los microRNAs en la fisiopatología de la AR que al comprenderse mejor puede facilitar la aparición de nuevas herramientas útiles en la práctica clínica. Por ejemplo, se habla de la relación establecida entre el eje miR-155-PU.1 y la producción de anticuerpos en los LB. Teniendo en cuenta la relevancia que tiene la producción de anticuerpos en la fisiopatología de la AR, el artículo propone el posible uso de un anti-miR-155 como tratamiento para la AR [25]. Sería interesante profundizar sobre estos aspectos en futuras revisiones.

Del mismo modo que esta revisión permite objetivar la utilidad de los microRNAs para la AR, también lo hace para otras enfermedades inflamatorias como la OA, el LES o la EA: miR-132, miR-181d o miR-5196 presentan potencialidad más allá de la artritis reumatoide [18,34,35].

Dada la naturaleza de esta enfermedad, las localizaciones más estudiadas son claramente el suero y el líquido sinovial. Sin embargo, están surgiendo nuevas localizaciones menos invasivas que también aportan información sobre los microRNAs como el aire exhalado o la saliva. La inocuidad y la sencillez de estas nuevas técnicas las hace prometedoras para próximas formas de manejo de enfermedades como la artritis reumatoide [39].

En resumen, la artritis reumatoide es una enfermedad crónica e invalidante que conduce a discapacidad grave cuyo pronóstico mejora sustancialmente con un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado, por lo tanto, la incorporación de nuevos biomarcadores como los microRNAs, contribuiría a mejorar la clínica de estos pacientes.

7. Conclusiones

Esta revisión sistemática indica que los microRNAs son biomarcadores que tienen potencial para mejorar el manejo clínico de los pacientes con artritis reumatoide, especialmente para el diagnóstico, pero también son útiles para otros aspectos como la monitorización de la actividad o de la respuesta al tratamiento.

8. Bibliografía

1. Charles J, Britt H, Pan Y. Rheumatoid arthritis. *Aust Fam Physician* 2013;42:765.
2. Wasserman A. Rheumatoid Arthritis: Common Questions About Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2018;97:455-62.
3. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells* 2021;10:2857.
4. Calabrese LH. Rheumatoid arthritis and primary care: The case for early diagnosis and treatment. *Journal of Osteopathic Medicine* 1999;99:313-21.
5. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica (Bucur)* 2010;5:286-91.
6. Meyer PW, Anderson R, Ker JA, Ally MT. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc J Afr* 2018;29:317-21.
7. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med (Maywood)* 2018;243:213-21.
8. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS* 2010;5:463-6.
9. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016;388:2023-38.
10. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2011;6:33-7.
11. Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1202-7.
12. Shukla GC, Singh J, Barik S. MicroRNAs: Processing, Maturation, Target Recognition and Regulatory Functions. *Mol Cell Pharmacol* 2011;3:83-92.
13. Redfern AD, Colley SM, Beveridge DJ, Ikeda N, Epis MR, Li X, et al. RNA-induced silencing complex (RISC) Proteins PACT, TRBP, and Dicer are SRA binding nuclear receptor coregulators. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:6536-41.
14. Conrad T, Ntini E, Lang B, Cozzuto L, Andersen JB, Marquardt JU, et al. Determination of primary microRNA processing in clinical samples by targeted pri-miR-sequencing. *RNA* 2020;26:1726-30.
15. Castro-Villegas C, Pérez-Sánchez C, Escudero A, Filipescu I, Verdu M, Ruiz-Limón P, et al. Circulating miRNAs as potential biomarkers of therapy effectiveness in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF α . *Arthritis Res Ther* 2015;17:49.
16. Hruskova V, Jandova R, Vernerova L, Mann H, Pecha O, Prajzlerova K, et al. MicroRNA-125b: association with disease activity and the treatment response of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2016;18:124.
17. Cunningham CC, Wade S, Floudas A, Orr C, McGarry T, Wade S, et al. Serum miRNA Signature in Rheumatoid Arthritis and «At-Risk Individuals». *Front Immunol* 2021;12:633201.

18. Murata K, Yoshitomi H, Tanida S, Ishikawa M, Nishitani K, Ito H, et al. Plasma and synovial fluid microRNAs as potential biomarkers of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R86.
19. Pauley KM, Satoh M, Chan AL, Bubb MR, Reeves WH, Chan EK. Upregulated miR-146a expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R101.
20. Ormseth MJ, Solus JF, Sheng Q, Ye F, Wu Q, Guo Y, et al. Development and Validation of a MicroRNA Panel to Differentiate Between Patients with Rheumatoid Arthritis or Systemic Lupus Erythematosus and Controls. *J Rheumatol* 2020;47:188-96.
21. Ormseth MJ, Solus JF, Vickers KC, Oeser AM, Raggi P, Stein CM. Utility of Select Plasma MicroRNA for Disease and Cardiovascular Risk Assessment in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2015;42:1746-51.
22. Smigielska-Czepiel K, van den Berg A, Jellema P, van der Lei RJ, Bijzet J, Kluiver J, et al. Comprehensive analysis of miRNA expression in T-cell subsets of rheumatoid arthritis patients reveals defined signatures of naive and memory Tregs. *Genes Immun* 2014;15:115-25.
23. Li J, Wan Y, Guo Q, Zou L, Zhang J, Fang Y, et al. Altered microRNA expression profile with miR-146a upregulation in CD4+ T cells from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R81.
24. Filková M, Aradi B, Senolt L, Ospelt C, Vettori S, Mann H, et al. Association of circulating miR-223 and miR-16 with disease activity in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1898-904.
25. Alivernini S, Kurowska-Stolarska M, Tulusso B, Benvenuto R, Elmesmari A, Canestri S, et al. MicroRNA-155 influences B-cell function through PU.1 in rheumatoid arthritis. *Nat Commun* 2016;7:12970.
26. Oka S, Furukawa H, Shimada K, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, et al. Plasma miRNA expression profiles in rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *BMC Musculoskelet Disord* 2017;18:21.
27. Ouboussad L, Hunt L, Hensor EMA, Nam JL, Barnes NA, Emery P, et al. Profiling microRNAs in individuals at risk of progression to rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2017;19:288.
28. Lu MC, Yu CL, Chen HC, Yu HC, Huang HB, Lai NS. Increased miR-223 expression in T cells from patients with rheumatoid arthritis leads to decreased insulin-like growth factor-1-mediated interleukin-10 production. *Clin Exp Immunol* 2014;177:641-51.
29. Taha M, Shaker OG, Abdelsalam E, Taha N. Serum a proliferation-inducing ligand and MicroRNA-223 are associated with rheumatoid arthritis: diagnostic and prognostic implications. *Mol Med* 2020;26:92.
30. Romo-García MF, Bastian Y, Zapata-Zuñiga M, Macías-Segura N, Castillo-Ortiz JD, Lara-Ramírez EE, et al. Identification of putative miRNA biomarkers in early rheumatoid arthritis by genome-wide microarray profiling: A pilot study. *Gene* 2019;720:144081.
31. Liu X, Ni S, Li C, Xu N, Chen W, Wu M, et al. Circulating microRNA-23b as a new biomarker for rheumatoid arthritis. *Gene* 2019;712:143911.

32. Hernández-Preciado MR, Morán-Moguel MC, Dávalos-Rodríguez IP, Enríquez-Barajas CM, Valdovinos-Maravilla JP, Díaz-Pérez AL, et al. miRNA-24 Gene Sequence, DHFR -829C-T Genotypes, and Methotrexate Response in Mexican Patients with Rheumatoid Arthritis. *Genet Test Mol Biomarkers* 2019;23:223-7.
33. Rodríguez-Muguruza S, Altuna-Coy A, Castro-Oreiro S, Poveda-Elices MJ, Fontova-Garrofé R, Chacón MR. A Serum Biomarker Panel of exomiR-451a, exomiR-25-3p and Soluble TWEAK for Early Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol* 2021;12:790880.
34. Wang W, Zhang Y, Zhu B, Duan T, Xu Q, Wang R, et al. Plasma microRNA expression profiles in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Oncotarget* 2015;6:42557-68.
35. Ciechomska M, Bonek K, Merdas M, Zarecki P, Swierkot J, Gluszko P, et al. Changes in MiRNA-5196 Expression as a Potential Biomarker of Anti-TNF- α Therapy in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis Patients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2018;66:389-97.
36. Wen J, Liu J, Zhang P, Jiang H, Xin L, Wan L, et al. RNA-seq reveals the circular RNA and miRNA expression profile of peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis. *Biosci Rep* 2020;40:BSR20193160.
37. Jiang Z, Zhong Z, Miao Q, Zhang Y, Ni B, Zhang M, et al. circPTPN22 as a novel biomarker and ceRNA in peripheral blood mononuclear cells of rheumatoid arthritis. *Mol Med Rep* 2021;24:617.
38. Wu CY, Yang HY, Lai JH. Anti-Citrullinated Protein Antibodies in Patients with Rheumatoid Arthritis: Biological Effects and Mechanisms of Immunopathogenesis. *Int J Mol Sci* 2020;21:E4015.
39. Pérez-Sánchez C, Barbarroja N, Pantaleão LC, López-Sánchez LM, Ozanne SE, Jurado-Gámez B, et al. Clinical Utility of microRNAs in Exhaled Breath Condensate as Biomarkers for Lung Cancer. *J Pers Med* 2021;11:111.
40. Luque-Tévar M, Perez-Sanchez C, Patiño-Trives AM, Barbarroja N, Arias de la Rosa I, Abalos-Aguilera MC, et al. Integrative Clinical, Molecular, and Computational Analysis Identify Novel Biomarkers and Differential Profiles of Anti-TNF Response in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol* 2021;12:631662.
41. Hassani M, Dehani M, Zare Rafie M, Esmaeilzadeh E, Davar S, Pakzad B, et al. Investigation of rs531564 Polymorphism in the Primary MicroRNA-124 Gene in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: Association with Disease Susceptibility and Clinical Characteristics. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2021;20:303-13.

9. Anexos.

9.1 Tablas. Abreviaturas empleadas en las tablas.

9.2 Figuras

9.3 microRNAs no descritos en el texto principal

9.4 Siglas

9.1. Tablas

Tabla 1 de anexos. Enumeración de los microRNAs en función de su utilidad clínica.

Diagnóstico		Diagnóstico diferencial	Diagnóstico de EPI	Actividad
let-7d	miR-223	let-7d	miR-214	miR-146a
let-7i	miR-24	miR-146a	miR-7	miR-223
miR-122	miR-26a	miR-155	Monitorización de la respuesta al tratamiento	miR-23b
miR-125a	miR-339	miR-16	let-7i	Riesgo
miR-126	miR-342	miR-181d	miR-106a	miR-124
miR-130a	miR-34b	miR-223	miR-125b	miR-130a
miR-132	miR-361	Diagnóstico precoz	miR-126	miR-22
miR-134	miR-363	let-7d	miR-146a	Gravedad
miR-140	miR-3925	miR-107	miR-148b	miR-223
miR-143	miR-3926	miR-144	miR-16	
miR-146a	miR-4634	miR-22	miR-223	
miR-155	miR-4764	miR-221	miR-339	
miR-15a	miR-627	miR-24	miR-346	
miR-16	miR-9	miR-25	miR-5196	
miR-17	miR-96	miR-361	Predictor de la respuesta al tratamiento	
miR-181d		miR-431	miR-16	
miR-219-2		miR-451a	miR-199a	
miR-221			miR-223	

Tabla 2 de anexos. Utilidad clínica de los circRNAs en artritis reumatoide.

circRNA	LOCALIZACIÓN	UTILIDAD	NIVELES	ACCIÓN / VÍAS	ACCIÓN / VÍAS	OTRAS PATOLOGÍAS	n	REFERENCIAS
circ_0000734	S	Diagnóstico	Disminuidos	Apoptosis, autofagia, inmunidad, inflamación, estrés oxidativo / ErbB, TGF-β, TNF, FoxO	Disminuidos	-	20	[36]
circ_0001200			Elevados		Elevados	-		[36]
circ_0001402			Disminuidos		Disminuidos	-		[36]
circ_0001566			Elevados		Elevados	-		[36]
circ_0003972			Elevados		Elevados	-		[36]
circ_0008360			Disminuidos		Disminuidos	-		[36]
circPTPN22	S	Diagnóstico	Disminuidos	Activación y desarrollo de linfocitos, tolerancia inmune	Disminuidos	LES	138	[37]

Abreviaturas empleadas en las distintas tablas: S, suero; LS, líquido sinovial; TS, tejido sinovial; Dx, diagnóstico; Dx diferencial, diagnóstico diferencial; Dx precoz, diagnóstico precoz; Rpta tto, monitorización de la respuesta al tratamiento; Predict tto, predictor de la respuesta al tratamiento, Activ, actividad; n, número de sujetos estudiados

* Niveles comparados con otras variables distintas a controles sanos. ** Los niveles de miR-132 se encuentran elevados en células mononucleares en suero y disminuidos en suero libre en comparación con controles sanos.

9.2. Figuras

Figura 1. Esquema de la fisiopatología de la artritis reumatoide.

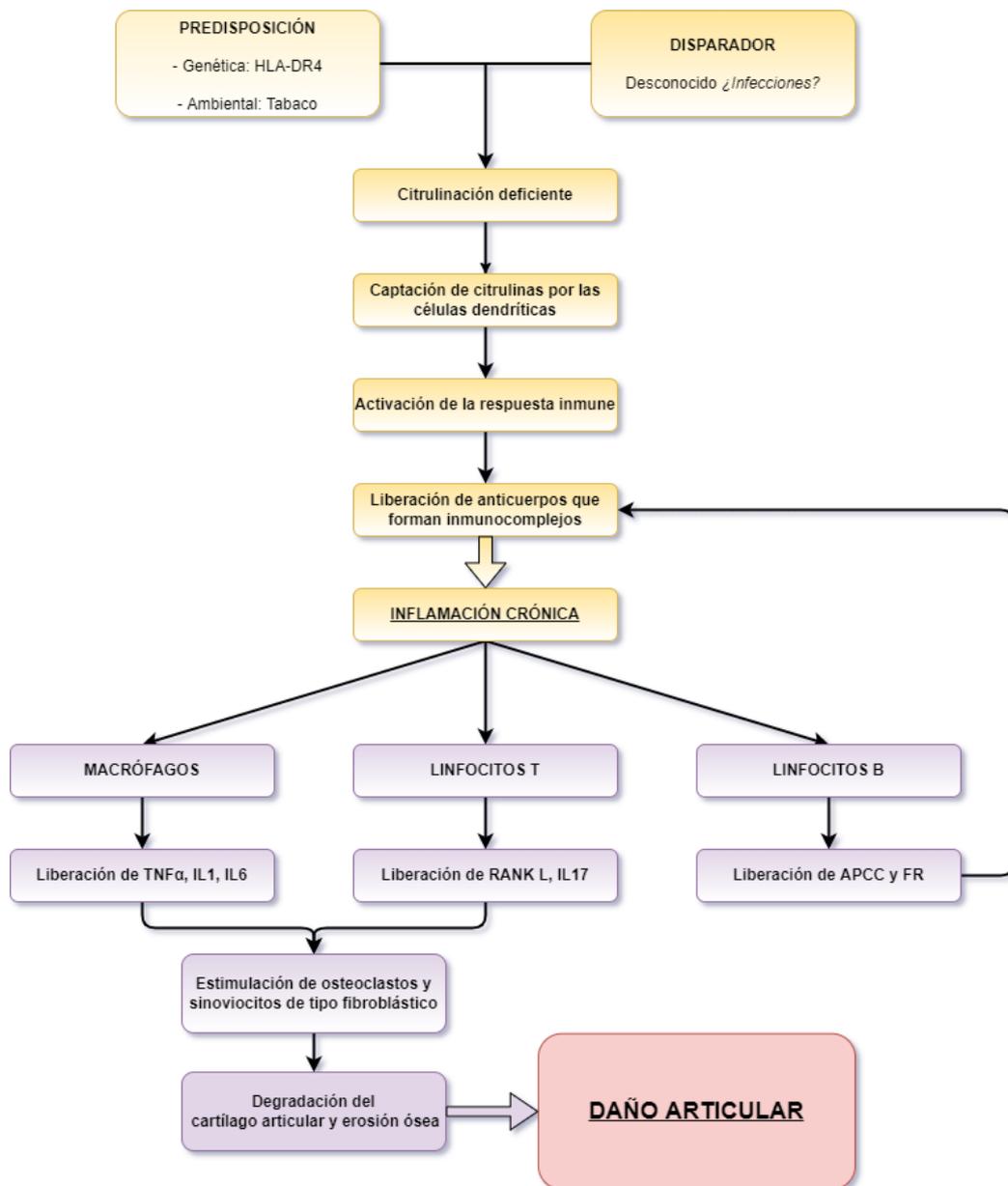
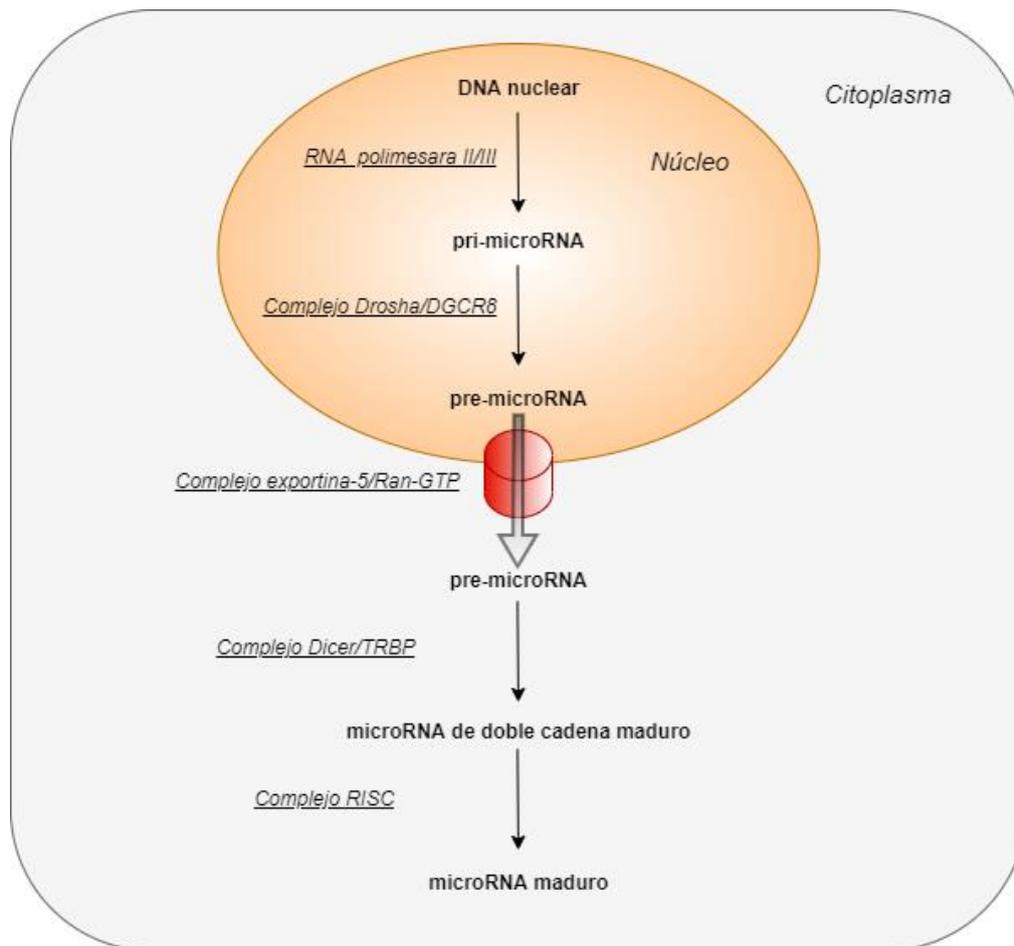


Figura 2. Esquema de la maduración de los microRNAs.



Del mismo modo que el RNA mensajero, los microRNA se generan a partir de la transcripción del DNA nuclear. Esta transcripción se realiza mediante la acción de las RNA polimerasas II o III, dando lugar al primer precursor de los microRNAs conocido como pri-microRNA. Pri-microRNA consiste en una cadena simple que puede tener más de 1000 pares de bases y que se estructura en forma de tallo-lazo.

Posteriormente, pri-microRNA es procesado por las proteínas Drosha y DGCR8 dando lugar a una cadena más corta, de unos 60-90 pares de bases que se conoce como pre-microRNA. Esta estructura sale del núcleo celular a través del complejo exportina-5/Ran-GTP.

La maduración final ocurre en el citoplasma mediante el complejo Dicer/TRBP, que genera una doble cadena de RNA de alrededor de 22 pares. A este complejo se unen las proteínas PACT y Ago formando el complejo RISC (*RNA Induced Silencing Complex*). Finalmente por la acción de RISC la doble cadena de RNA se separa en dos cadenas simples, de las

cuales una de ellas va a ser la 'cadena guía' o microRNA maduro que junto con el propio complejo RISC es capaz de llevar a cabo su función de silenciamiento del ARN mensajero objetivo. La segunda cadena simple (no mostrada en el esquema), denominada 'cadena pasajera' generalmente se degrada (aunque no siempre) [12–14].

Figura 3. Distribución de los microRNAs en función de su utilidad clínica.



9.3. microRNAs no descritos en el texto principal

miR-106a

miR-106 está implicado en vías que intervienen en los procesos de inflamación y generación de autoinmunidad, regulando moléculas como la IL-8, la IL-10, el factor de crecimiento del endotelio vascular o la quimiocina CCL5. Los niveles de miR-106a en suero se han encontrado disminuidos en pacientes con AR y aumentan a lo largo del tratamiento con fármacos biológicos modificadores de la enfermedad. Los valores de miR-106a podrían ser un potencial marcador para monitorizar la respuesta al tratamiento en pacientes con AR en combinación con otros parámetros [40].

miR-107

miR-107 interviene en vías relacionadas con la inflamación, apoptosis y crecimiento celular como las que regulan las proteínas AKT y MAPK. Los niveles de miR-107 en suero se encontraban significativamente elevados en pacientes con AR temprana. miR-107 podría ser útil como marcador diagnóstico precoz en la AR [33].

miR-1202

miR-1202 juega un papel esencial en la diferenciación y mantenimiento de los LT reguladores, estando especialmente elevados sus niveles en LT reguladores en suero de pacientes con AR en comparación con otras estirpes de LT [22].

miR-122

miR-122 tiene un especial interés en AR como marcador para el diagnóstico y el diagnóstico diferencial. En comparación con sujetos sanos, los niveles de miR-122 en suero de pacientes con AR están significativamente disminuidos, del mismo modo que si los comparamos con niveles en suero de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), osteoartritis (OA) o enfermedad de Graves Basedow (EGB) [34].

miR-124

miR-124 es un regulador clave de la función inmune e inflamación dado que modula el desarrollo y la funcionalidad de distintas células inmunes. Se ha estudiado el polimorfismo rs531564 de miR-124, estableciéndose que confiere protección frente al desarrollo de la AR. Sin embargo, no se ha demostrado que confiera protección frente al desarrollo del LES [41].

miR-1246

miR-1246 interviene en la diferenciación y mantenimiento de los LT reguladores. Sus concentraciones en linfocitos están especialmente elevadas en LT reguladores en comparación con otras estirpes de linfocitos [22].

miR-125a

miR-125a supone un importante regulador en la respuesta inflamatoria de los macrófagos a través de moléculas como NF-kB, entre otras. Los niveles de miR-125a están significativamente elevados en plasma en pacientes con AR. Se han determinado paneles de miR-125a con otros marcadores como miR-24 o miR-26a que aportan una alta rentabilidad diagnóstica. Por último, miR-125a ha sido estudiado como predictor de enfermedad coronaria en pacientes con AR sin que exista asociación [21].

miR-130a

miR-130a ha sido asociado a procesos inmunes como la proliferación de LT o la apoptosis. Sus niveles en suero están significativamente elevados en pacientes con AR en comparación con controles sanos. Estos niveles también estaban elevados en pacientes en riesgo de desarrollar AR y en pacientes con artralgia (no tan elevados como en pacientes con AR). Esto dotaría a miR-130 de utilidad como biomarcador para el diagnóstico y para identificar pacientes en riesgo de desarrollar AR [17].

miR-132

Se ha identificado como regulador en vías celulares que involucran moléculas como TNF α , LPS o NF-kB. Además, miR-132 se ha estudiado tanto en suero (libre o en células monomorfonucleares) o líquido sinovial. En células monomorfonucleares en suero ha sido identificado como potencial biomarcador para el diagnóstico ya que ha mostrado niveles significativamente más elevados en comparación con controles sanos. Las concentraciones en suero de miR-132 obtuvieron diferencias significativas en pacientes sanos y pacientes con OA o AR, por lo que también podría ser útil para el diagnóstico de OA [18,19].

miR-143

miR-143 ha sido estudiado como un importante regulador de procesos inflamatorios y el desarrollo de patologías autoinmunes. Sus niveles en suero están elevados en pacientes con AR en comparación con sujetos sanos, por lo que podría considerarse como un biomarcador útil para el diagnóstico [40].

miR-144

miR-144 se ha encontrado elevado en suero en pacientes con AR temprana en comparación con controles sanos por lo que presenta un importante potencial como biomarcador para el diagnóstico precoz de AR [33].

miR-148b

miR-148b se ha establecido como regulador de procesos inflamatorios y está relacionado con el desarrollo de patologías autoinmunes. Sus niveles en suero están disminuidos en pacientes con AR en comparación con sujetos sanos, por lo que podría considerarse como un biomarcador útil para el diagnóstico [40].

miR-15a

Se ha relacionado con fundamentalmente con la regulación de procesos de inflamación. miR-15a ha sido encontrado elevado en suero en pacientes con AR y AR temprana en comparación con controles sanos, de modo que podría ser una herramienta diagnóstica en combinación con otros biomarcadores. Si bien no se ha podido asociar con riesgo cardiovascular, sí que existe una asociación de los niveles de miR-15a en suero con la circunferencia de la cintura [21,33].

miR-17

miR-17 está relacionado con distintos procesos de inflamación y tiene potencial diagnóstico como biomarcador al estar elevado en suero en comparación con controles sanos [17].

miR-181d

miR-181d se ha estudiado como potencial biomarcador, concluyendo que podría ser útil tanto para el diagnóstico, como para el diagnóstico diferencial con otras enfermedades autoinmunes. Las concentraciones de miR-181d en suero fueron significativamente más elevadas en pacientes con AR que en controles sanos. Asimismo, también fueron capaces de diferenciar pacientes con AR y pacientes con LES y EGB [34].

miR-199a

miR-199a se ha relacionado con procesos de inflamación y su desregulación ha sido descrita en distintas patologías autoinmunes. Sus niveles en suero están disminuidos en pacientes con AR en comparación con sujetos sanos, por lo que podría considerarse como un biomarcador útil para el diagnóstico [40].

miR-21

Se ha estudiado miR-21 en LT en suero concluyendo que este miRNA es característico de la estirpe de memoria de los linfocitos [22].

miR-219-2

Los niveles de miR-219-2 están significativamente incrementados en pacientes con AR en comparación con sujetos sanos, lo que confiere potencial diagnóstico a este miRNA. Además, estos niveles son capaces de diferenciar pacientes con AR de otras enfermedades como la OA, siendo más elevados los niveles en plasma en esta última. Por otro lado, miR-219-2 en suero se ha relacionado estadísticamente con parámetros serológicos como el FR o marcadores de inflamación como TJC, SJC o DAS28 [34].

miR-221

miR-221 interviene en los procesos de inflamación y génesis tumoral. Los niveles de miR-221 se encuentran elevados en suero en pacientes con AR en comparación con sujetos sanos. Además, pacientes en riesgo de desarrollar AR y pacientes con psoriasis también presentan niveles elevados en suero. Por tanto, miR-221 tiene potencial para el diagnóstico de otras patologías autoinmunes y para el diagnóstico precoz de AR [17].

miR-26a

miR-26a tiene una importante función como regulador de los LT productores de IL-17. Sus niveles en suero están elevados en comparación con sujetos sanos por lo que presenta potencial como biomarcador para el diagnóstico. No ha sido asociado estadísticamente a la presencia de aterosclerosis pero sí se ha relacionado con la escala de evaluación de riesgo de Framingham [21].

miR-3162

miR-3162 juega un papel importante en la diferenciación y el mantenimiento de los LT reguladores, siendo las concentraciones de miR-3162 especialmente altas en comparación con otras estirpes de LT en suero en pacientes con AR [22].

miR-339

miR-339 se ha relacionado con los procesos de inflamación y génesis tumoral. Los niveles de miR-339 en suero en pacientes con AR están significativamente elevados en comparación con controles sanos. Además, el tratamiento con MTX durante 3 meses es capaz de disminuir los niveles de miR-339 de forma significativa. De modo que miR-339 podría ser útil como herramienta diagnóstica y como monitor de la respuesta al tratamiento con MTX [17].

miR-342

miR-342 ha sido estudiado en suero en pacientes con AR, presentando concentraciones menores que controles sanos. Además, estas concentraciones también han sido significativamente menores en comparación con otros controles de enfermedades como la OA, el LES o la EGB. Por tanto, miR-342 tiene potencial como biomarcador tanto para el diagnóstico como para el diagnóstico diferencial con otras enfermedades inflamatorias [34].

miR-346

miR-346 se ha relacionado con procesos inflamatorios y de patología autoinmune asociándose a vías como las de GCSF e IL-13. Se han encontrado niveles elevados de miR-346 en pacientes con AR en comparación con controles sanos lo que sugiere que miR-346 podría ser útil como biomarcador diagnóstico [40].

miR-361

miR-361 se ha estudiado en suero presentando niveles significativamente elevados en pacientes con AR establecida y temprana en comparación con controles sanos. miR-361 tiene potencial como biomarcador para el diagnóstico de AR establecida y temprana [30].

miR-363

miR-363 podría ser un biomarcador para el diagnóstico de la AR al encontrarse significativamente disminuido en suero y líquido sinovial en pacientes con AR en comparación con controles sanos [23].

miR-382

miR-382 interviene en procesos de inflamación e inmunidad y se conoce como un regulador negativo de PTEN modulando la vía AKT/mTOR. Los niveles de miR-382 se han correlacionado estadísticamente a indicadores de la actividad como TJC28 o DAS28 por lo que podría tener valor como biomarcador para la monitorización de la actividad de la AR. Además, se han estudiado los niveles de miR-382 en suero en pacientes con APCC+ encontrando niveles aumentados tanto en los que progresaron a AR como en los que no [27].

miR-3925

Las concentraciones de miR-3925 se encuentran disminuidas en suero en pacientes con AR. Además, estas concentraciones son capaces de discriminar pacientes con AR de otras enfermedades inflamatorias como la OA, el LES y la EGB, que presentan niveles aún más bajos, que en AR. miR-3925 es un potencial biomarcador para el diagnóstico y diagnóstico diferencial en AR [34].

miR-3926

Del mismo modo que miR-3925, miR-3926 es capaz de distinguir pacientes con AR de controles sanos por sus concentraciones en suero disminuidas. También presenta concentraciones significativamente elevadas en pacientes con AR en comparación con

pacientes con LES pero no con pacientes con OA o EGB. Por tanto, miR-3926 tiene valor como herramienta para el diagnóstico y diagnóstico diferencial [34].

miR-4281

miR-4281 está implicado en la diferenciación y el mantenimiento de los LT reguladores, presentándose en concentraciones significativamente más elevadas en esta estirpe de linfocitos en comparación con otras [22].

miR-431

Los niveles de miR-431 en suero están elevados en pacientes con AR y en pacientes con riesgo de desarrollar AR en comparación con sujetos sanos. Por tanto, miR-431 presenta potencial como biomarcador para el diagnóstico y para la detección de pacientes con riesgo de desarrollar AR [17].

miR-451

miR-451 se ha asociado al desarrollo de procesos de inflamación relacionados con la vía de señalización de IL-6. En LT en suero, los niveles de miR-451 se han correlacionado estadísticamente con los niveles de IL-6 y VSG en suero y con DAS28, indicando que miR-451 es un potencial biomarcador de la actividad de la AR [22].

miR-486

miR-486 está implicado en procesos de inflamación e inmunidad y regula vías como la de BMP-1 sobre la que ejerce un efecto inhibitor. Se ha correlacionado estadísticamente con índices de actividad como TJC28 y DAS28, lo que infiere su potencial como biomarcador para la monitorización de la actividad de la AR. Además, se han estudiado los niveles de miR-486 en suero en pacientes con APCC+ encontrando niveles basales significativamente aumentados en pacientes que no progresaron a AR en comparación con los que sí progresaron de modo que podría proponerse miR-486 como un biomarcador para determinar el riesgo de desarrollo de AR en pacientes seropositivos [27].

miR-498

Los resultados obtenidos en la revisión sistemática sobre miR-498 no permiten sacar conclusiones claras sobre su utilidad como biomarcador. En comparación con LT CD4 en suero de sujetos sanos, los LT CD4 en líquido sinovial de pacientes con AR presentan concentraciones de miR-498 significativamente más bajas. Sin embargo, al establecer una

comparación entre dos localizaciones distintas no es posible determinar de forma fiable la capacidad de miR-498 como biomarcador [23].

miR-627

miR-627 presenta niveles significativamente elevados en suero en pacientes con AR en comparación con sujetos sanos. Ha sido incluido en un panel con algunos de los microRNAs mencionados anteriormente en la revisión como miR-140, miR-22 o miR-24. Sin embargo, este panel no ha sido capaz de diferenciar pacientes con AR de pacientes con LES, de modo que parece más orientado al diagnóstico enfermedades de características autoinmunes más que al diagnóstico de AR de forma específica [20].

miR-96

miR-96 interviene en la activación de linfocitos a través de la regulación de vías de señalización como la de KRAS. Forma parte del panel diagnóstico comentado anteriormente junto con miR-627, ya que se ha mostrado útil para el mismo, aunque por sí mismo no ha demostrado significación estadística en sus concentraciones en suero respecto a controles sanos [20].

9.4. Siglas

APPC: Anticuerpos Anti-péptidos Citrulinados Cíclicos

AR: Artritis Reumatoide

CCL: *CC motif Chemokine Ligand*

CREB: *Cyclic-adenosine monophosphate Response Element Binding*

CXCL9: *C-X-C motif chemokine ligand 9*

DAS: *Disease Activity Score*

DHFR: Dihidrofolato reductasa

DNA: *Deoxyribonucleic acid*

EGB: Enfermedad de Graves Basedow

EPI: Enfermedad Pulmonar Intersticial

FAF1: *Fas Associated Factor 1*

FR: Factor Reumatoide

GCSF: *Granulocyte Colony Stimulating Factor*

IFN γ : Interferón gamma

IGF1: *Insulin-like Growth Factor 1*

IL: Interleucina

IRAK1: *Interleukin 1 Receptor Associated Kinase 1*

KRAS: *Kristen rat sarcoma viral oncogene homolog*

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

LPS: *Lipopolysaccharides*

MAPK: *Mitogen Activated Protein Kinase*

mTOR: *Mammalian Target Of Rapamycin*

MTX: Metotrexato

NF-kB: *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*

OA: Osteoartritis

PCR: Proteína C Reactiva

PCRus: Proteína C Reactiva Ultrasensible

PTEN: *Phosphatase and tensin homolog*

RNA: *Ribonucleic acid*

SCD5: *Stearoyl-CoA Desaturase 5*

SJC: *Swollen Joint Count*

SMAD4: *Mothers against decapentaplegic homolog 4*

TGF β : *Transforming Growth Factor Beta*

TJC: *Tender Joint Count*

TNF α : *Tumor Necrosis Factor Alpha*

TRAF6: *Tumor necrosis factor receptor associated factor 6*

TWEAK: *Tumor necrosis-factor related weak inducer of apoptosis*

VSG: *Velocidad de Sedimentación Globular*

microRNAs como biomarcadores en artritis reumatoide

Alfonso Herrero Ruiz

Tutora: Marita Hernández Garrido

Correo electrónico: alfonso.herrero.ruiz@alumnos.uva.es



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica e invalidante que cuenta con escasos y limitados biomarcadores para su uso clínico.

Los microRNAs son potenciales biomarcadores con utilidad en numerosos aspectos clínicos de la artritis reumatoide que podrían mejorar sustancialmente el manejo clínico de la enfermedad.

El objetivo de esta revisión sistemática es investigar qué microRNAs tienen utilidad para el manejo de la artritis reumatoide y compilar la información en tablas que sean útiles en la práctica clínica diaria.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria, autoinmune y crónica que conduce en sus formas avanzadas a discapacidad grave. La prevalencia en la población mundial alcanza el 1% y es más frecuente en mujeres jóvenes de entre 30 y 50 años.

Su fisiopatología es compleja y no se comprende con claridad, aunque se sabe que en ella intervienen factores genéticos y ambientales.

La artritis reumatoide afecta fundamentalmente a las articulaciones, especialmente a las interfalángicas proximales. Sin embargo, es una enfermedad sistémica, pudiendo presentar afectación de otras estructuras como corazón, pulmón o piel.

Tanto el diagnóstico como el tratamiento ha ido evolucionando a lo largo del tiempo pero, a pesar de sus evidentes mejoras, sigue siendo problemática la falta de sensibilidad y especificidad en los criterios diagnósticos y la no desdeñable proporción de pacientes que no responden al tratamiento.

Los microRNAs son cadenas cortas de nucleótidos cuya función es la regulación postranscripcional de los genes y tienen un gran potencial como biomarcadores.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática en la base de datos *Pubmed* siguiendo los pasos indicados en el diagrama de flujo.

Los criterios de búsqueda empleados fueron: *rheumatoid arthritis*, *biomarker* y *micro rna*. Se aplicaron filtros para delimitar la búsqueda a individuos de entre 19 y 44 años y asegurar el acceso al documento completo.

RESULTADOS

La revisión sistemática incluye 26 artículos en los que se encontraron 65 microRNAs. La búsqueda de artículos finalizó el 28 de marzo de 2022. El resultado final de la revisión es una tabla en la que se indica:

LOCALIZACIÓN | UTILIDAD | NIVELES | ACCIÓN / VÍAS | OTRAS PATOLOGÍAS | n | REFERENCIAS

La tabla mostrada en este póster es una variante resumida de la tabla final.

La distribución de los microRNAs disponibles para cada aplicación clínica se muestran en la gráfica y están enumerados en la tabla.

Aplicaciones clínicas de los microRNAs



Diagnóstico		Diagnóstico diferencial		Diagnóstico de EPI		Actividad
let-7d	miR-223	let-7d		miR-214		miR-146a
let-7i	miR-24	miR-146a		miR-7		miR-223
miR-122	miR-26a	miR-155		Monitorización de la respuesta al tratamiento		miR-23b
miR-125a	miR-339	miR-16		let-7i		Riesgo
miR-126	miR-342	miR-181d		miR-106a		miR-124
miR-130a	miR-34b	miR-223		miR-125b		miR-130a
miR-132	miR-361	Diagnóstico precoz		miR-126		miR-22
miR-134	miR-363	let-7d		miR-146a		Gravedad
miR-140	miR-3925	miR-107		miR-148b		miR-223
miR-143	miR-3926	miR-144		miR-16		
miR-146a	miR-4634	miR-22		miR-223		
miR-155	miR-4764	miR-221		miR-339		
miR-15a	miR-627	miR-24		miR-346		
miR-16	miR-9	miR-25		miR-5196		
miR-17	miR-96	miR-361		Predictor de la respuesta al tratamiento		
miR-181d		miR-431		miR-16		
miR-219-2		miR-451a		miR-199a		
miR-221				miR-223		

DISCUSIÓN

Los microRNAs presentes en esta revisión tienen potencial como biomarcadores para el manejo clínico de la artritis reumatoide.

Distintos estudios han comprobado la utilidad de los microRNAs en diagnóstico, actividad o respuesta al tratamiento entre otros y algunos de ellos los han comparado directamente con los biomarcadores actuales para la artritis reumatoide, siendo éstos superados por los microRNAs. Por ejemplo, miR-5196 ha mostrado correlación con DAS28 al contrario que PCR en pacientes con artritis reumatoide, lo que sugiere la superioridad del microRNA para la monitorización de la actividad de la enfermedad.

La revisión señala también la utilidad de los microRNAs en patologías como el lupus o la osteoartritis, de modo que podrían ser empleados en otras enfermedades inflamatorias.

CONCLUSIONES

Los biomarcadores empleados en artritis reumatoide son escasos y de utilidad limitada. Existe la necesidad de incorporar nuevos biomarcadores para mejorar el manejo clínico de estos pacientes.

Los microRNAs son biomarcadores que podrían responder a esta necesidad al haber demostrado utilidad en diversos aspectos clínicos en el manejo de pacientes con artritis reumatoide.