

MiRNA and obesity: A new therapeutic approach.
MiRNA y obesidad: un nuevo enfoque terapéutico.

Autores:

Balcázar-Peralta, Ligia Victoria
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Cuenca– Ecuador



livibalpe@gmail.com



<https://orcid.org/0000-0002-5877-8806>

Ortiz-Benavides, Rina Elizabeth
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Cuenca– Ecuador



rortiz@ucacue.edu.ec



<https://orcid.org/0000-0003-1804-491X>

Bermúdez-Pirela, Valmore José
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Cuenca– Ecuador



v.bermudez@unisimonbolivar.edu.co



<https://orcid.org/0000-0003-1880-8887>

Fechas de recepción: 28-ABR-2025 aceptación: 28-MAY-2025 publicación: 30-JUN-2025



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>

<http://mqrinvestigador.com/>



Resumen

La epidemia de la obesidad es una amenaza más para la salud a nivel mundial, el incremento de su prevalencia e incidencia en niños, adolescentes y adultos llega a niveles preocupantes; la diversidad de factores incluyendo aspectos genéticos y epigenéticos, llevan a la sociedad científica a elevar sus investigaciones a un nivel en donde los fracasos sean mínimos o nulos, para combatir esta patología y todo lo que implica padecerla. El pasar de los años y los avances en tratamiento demuestran que aún queda mucho por hacer y es así que se ha buscado en lo minúsculo de cada ser vivo la respuesta, llegando a reconocer la funcionalidad de los MiRNA como biomarcadores de salud y enfermedad expresados en varios órganos y células capaces de influir potencialmente en casi todas las funciones celulares; lo que abre la expectativa clínica de esta revisión donde buscamos llegar al punto de origen del accionar de los lo MiRNA en los tejidos metabólicos y su potencial como herramienta terapéutica.

Palabras clave: MiRNA; Obesidad; Genética; fisiopatología; macrófagos; tejido adiposo; epigenética

Abstract

The epidemic of obesity is one more threat to health worldwide, the increase of its prevalence and incidence in children, adolescents and adults reaches worrying levels; the diversity of factors including genetic and epigenetic aspects, lead the scientific society to raise their research to a level where failures are minimal or null, to combat this pathology and all that it implies to suffer from it. The passing of the years and the advances in treatment show that there is still much to be done and this is how the answer has been sought in the minuscule of each living being, coming to recognize the functionality of MiRNAs as biomarkers of health and disease expressed in various organs and cells capable of potentially influencing almost all cellular functions; which opens the clinical expectation of this review where we seek to reach the point of origin of the action of MiRNAs in metabolic tissues and their potential as a therapeutic tool.

Keywords: : MiRNA; Obesity; Genetics; pathophysiology; macrophages; adipose tissue; epigenetics; epigenetic



Introducción

El estudio de los MicroARN (miRNAs) en los últimos años ha resultado prometedor por su acción dual en el correcto mantenimiento o en la alteración de nuestros procesos fisiológicos (Iacomino & Siani, 2017), (O'Brien, et al., 2018). Estos biomarcadores son una clase ARN endógeno no codificante constituidos por unos 20-25 nucleótido (Bartel, 2004), (Ghildiyal & Zamore, 2009) que ejercen funciones reguladoras en la expresión genética (Duk, et al., 2014).

En 1993 gracias al trabajo conjunto de Ambros y Ruvkun que descubrieron el primer miARN, el lin-4 (Lee, et al., 1993) (derivado de lineage abnormal) (Moro-Soria, 2014), (Feinbaum, et al., 2004)., durante su trabajo sobre la regulación del desarrollo de las larvas del nematodo *Caenorhabditis elegans*; en esta investigación se identificaron genes heterocrónicos que controlan el patrón de desarrollo temporal de todas las etapas larvarias. Uno de estos genes, lin-4, descubierto por el aislamiento de una mutación nula que provoca un fallo en el desarrollo larvario; (Horvitz & Sulston, 1980), (Chalfie, et al., 1981) detallan la carencia de algunas estructuras adultas e incapacidad de las larvas para poner huevos. En 1987, Ferguson y cols, en el laboratorio del Prof. Horvitz, encontraron que una mutación supresora en otro gen, el lin-14, era capaz de revertir el fenotipo de la mutación nula-lin-4 (Ruvkun & Giusto, 1989). De hecho, las mutaciones nulas en el gen lin-14 causaron un fenotipo exactamente opuesto al de las mutaciones nulas en lin-4 (Lee, et al., 2004), (Ferguson, et al., 1987). Este interesante fenotipo de defectos opuestos entre lin-4 y lin-14 indicó que lin-4 podría regular negativamente a lin-14 (Lee, et al., 2004). Concluyéndose que lin-4 no codificaba una proteína. En diciembre de 1993, Ambros y Ruvkun informaron de forma independiente que el transcrito pequeño y no codificante conocido como lin-4 regulaba a lin-14 a través de su región 3'UTR. Este hallazgo significó el descubrimiento de un nuevo mecanismo de regulación post-transcripcional que no involucraba la síntesis de proteínas sino la transcripción de un ARN no codificante (Wightman, et al., 1993).

Desde su descubrimiento y a lo largo de la historia la expresión de los miARN se asoció también con la regulación metabólica en la salud y la enfermedad, con influencia directa en el desarrollo embrionario, liberación y sensibilidad a las hormonas (Dumortier & Van Obberghen, 2012)., estados inflamatorios y en la respuesta inmune en general (Mercado, 1990); de forma que, los avances en el conocimiento a nivel molecular de los MicroARN nos



abren nuevos senderos de investigación para encontrar salida a enfermedades como la obesidad, buscando asociación en el conocimiento de las múltiples interacciones entre factores ambientales, genéticos, epigenéticos, nutricionales y estilo de vida que determinan la expresión o no de esta alteración metabólica (Landrier, et al., 2019).

La expresión de la acción de los miRNA, es objetivo de la presente revisión; con la visión de identificar cuáles son los biomarcadores que intervienen en el desarrollo de las alteraciones metabólicas, la obesidad. Y poderlos caracterizar como como potenciales tratamientos en los trastornos metabólicos.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos como PubMed, Scopus y ScienceDirect, utilizando términos como "miRNA", "obesidad", "adipogénesis" e "inflamación". Se seleccionaron artículos publicados entre 1993 y 2025, priorizando estudios experimentales y revisiones sistemáticas.

1. MiRNA un fármaco genético.

Los microARN (miARN) son pequeños ARN no codificantes a proteínas, conformados por 20-25 nucleótidos en promedio, que dan lugar a una molécula en forma de horquilla, identificadas en casi la totalidad de células eucariotas (Ambros, 1989).; cuyas funciones reguladoras en la expresión-traducción de un gen diana se ejecutan mediante tres mecanismos, inhibe la expresión del gen, degradan el ARNm de este gen por sí solo o se degrada junto a su ARNm diana (O'Brien, et al., 2018), (Bartel, 2004). Aunque no interactúan directamente con el ADN, los microARN también se caracterizan a menudo por tener efectos de tipo epigenético al alterar la expresión de proteínas mediante la supresión de la traducción del ARNm (Landrier, et al., 2019).

Estas micromoléculas tienen diversos patrones de expresión y señalización que regulan procesos fisiológicos y patológicos a nivel celular, sea como mediadores en el desarrollo de enfermedades o inhibidores de la expresión patológica (He & Hannon, 2004), (Xu, et al., 2014). Los microARN pueden ejercer su acción en la célula en la que se han formado como también en tejidos diana, este proceso se lleva a cabo gracias a unos vehículos transportadores



liberados al entorno extracelular (Izquierdo & Crujeiras, 2019)., identificados en la mayoría de células orgánicas y en los fluidos corporales denominados exosomas (vesículas a nanoescala), mismos que se encargan de transferir de manera unidireccional su contenido (ARN, ADN, lípidos, proteínas) desde las células de origen hasta las células diana (Bridgeman, et al., 2018)., es decir los miARN extracelulares funcionan como mensajeros químicos que mediaran la comunicación célula-célula (O'Brien, et al., 2018).

Su utilidad para el diagnóstico precoz y no invasivo nos permite evaluar los riesgos que una persona puede tener para desarrollar una patología y el seguimiento de la progresión de la misma, sobre todo el desarrollo de su estudio se ha ampliado en el campo oncológico (Ha & Kim, 2014), el método de identificación para miARN más utilizado es la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) (Zhou & Tan, 2020), debido a que estas secuencias de nucleótidos de ARN al ser procesadas con este método conservan su estabilidad y se degradan más lentamente que las proteínas y los ARNm (Zhong, et al., 2021). El procesamiento de los miARNs por medio de este mecanismo permite que se utilicen como marcadores de diagnóstico y pronóstico en la práctica clínica (Cortez , et al., 2011).

2. Historia.

En los primeros estudios estas micromoléculas, se las consideraba como desechos de la codificación genética, sin función específica (Ranganathan & Sivasankar, 2014). Posterior a esto su funcionalidad en organismos multicelulares fue estudiada hace pocos años, en donde se aislaron en un alga unicelular (Grobhans & Filipowicz, 2008).

Además, la detección de miARN circulantes en plasma y otros fluidos corporales ha marcado su potencial como moléculas indicadoras de funcionalidad endócrina (Zhong, et al., 2012), (Lavery, et al., 2016). A fines del siglo XX se comprobó la influencia de los MiARN en las enfermedades metabólicas (O'Brien, et al., 2018)., identificándose hasta la actualidad un promedio de 640 miRNA en el tejido adiposo (Kiran, et al., 2021). En la evolución de la identificación de estas micromoléculas se determina que la familia de miR-27 fueron los primeros miRNA asociadas a la adipogénesis (Zhong, et al., 2021).

En el año de 1996 se tiene evidencia de la primera vez que se aplica terapia génica para tratamiento de la obesidad, el informe indica que en ratones genéticamente obesos con



niveles de leptina deficiente, se procede a la administración venosa de un adenovirus recombinante que expresaba ADN complementario de leptina de ratón; dando como resultado reducciones en la ingesta de alimentos y peso corporal con mejora metabólica al incrementar la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa (Newman & Hammond, 2010).

Actualmente los estudios nos han llevado a comprender que el tejido adiposo es un órgano secretor activo (López-Camarillo, et al., 2014)., mismo que envía y da respuesta a señales que modulan funciones metabólicas como el hambre, el gasto energético, la respuesta celular a la insulina, la inflamación, la inmunidad, función endócrina y reproductiva (Muzzin, et al., 1996).

El descubrimiento de los microARN (miRNA) como normalizador principal del metabolismo de los lípidos y del balance energético inició una revolución en la incansable lucha contra la obesidad (Serrano, 2023). Inicialmente las investigaciones demostraron su papel en la regulación de la diferenciación adipocitaria y la homeostasis energética, en los últimos años la comunidad científica ha crecido en la creación de terapias basadas en este poderoso fragmento de ARN (Rico-Rosillo, et al., 2014), (Serrano, 2023).

La aprobación de estas terapias en la medicina convencional se precipito al integrar la inteligencia artificial, concediendo realizar grandes análisis de datos genéticos y metabólicos para identificar patrones predictivos y optimizar así los tratamientos basados en miRNA (Cuevas, 2021). Este tratamiento personalizado alcanzó otro nivel, permitiendo tratar y prevenir la obesidad en personas con predisposición genética.

3. Síntesis y procesamiento del MiRNA.

La formación de microARN inicia en el núcleo celular, donde bajo la acción de la enzima ARN polimerasa II se genera un pri-miRNA (microARN primario o precursor), los miARN en su mayoría se transcriben desde la información contenida en el ADN (O'Brien, et al., 2018). El segundo paso implica el reconocimiento del pri-miRNA por una enzima tipo ribonucleasa III de la clase 2, denominada Drosha que cataliza el procesamiento del miRNA a nivel del núcleo celular (Jones, et al., 2017), (Isaac, et al., 2021)., esta enzima tiene una capacidad baja de unión al ARN por lo que requiere de la unión a una segunda proteína

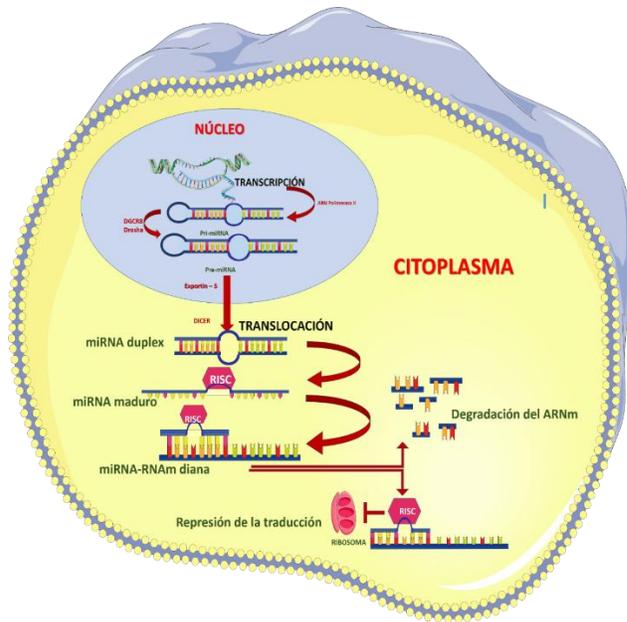


DGCR8 (Región Crítica 8 del Síndrome de DiGeorge) con el fin de incrementar la afinidad por el ARN bicatenario (Kiran, et al., 2021), (Treiber, et al., 2019).; y que a su vez ocasiona que el pri-miRNA tome la forma de un bucle de tallo similar a una horquilla (Ranganathan & Sivasankar, 2014). La unión de estas dos proteínas recibe el nombre de microprocesador y es capaz de unir fragmentos monocatenarios del pri-miRNA que son necesarios para su correcto procesamiento (Han, et al., 2004). El complejo Drosha también contiene varios cofactores, de los que se desconoce puntualmente sus roles, como EWSR1 (proteínas del sarcoma de Ewing), FUS (Proteína de unión a ARN) (Cuevas, 2021)., hnRNPs (ribonucleoproteínas nucleares heterogéneas), p68 y p72 (helicasa) (Lugo-Trampe & Trujillo-Murillo, 2010); lo que se conoce es que actúan como auxiliares para el desarrollo de la función enzimática al promover la fidelidad y la actividad del complejo en el que intervienen (Du, et al., 2014), (Suzuki & Miyazono, 2011). La escisión de Drosha da como resultado un premiARN de 70 nt que será exportado al citoplasma mediante la ayuda de dos proteínas transportadoras, la Ran GTPasa y la exportin-5 (XPO5) (Gregory, et al., 2004), (Ratnadiwakara, et al., 2018). Una vez en el citoplasma el pre-miRNA es reconocido por una segunda endonucleasa tipo RNasa III denominada DICER que provoca la formación de un dúplex de la cadena de 22 nucleótidos aproximadamente, perdiendo la forma de bucle, y a través de la acción de una helicasa (proteínas asociadas a DICER) se genera el miRNA maduro (Fairchild, 2018), (Wu, et al., 2018). Finalmente, se lleva a cabo el proceso de unión del miRNA maduro a la familia de las proteínas Argonauta (AGO) para formar el complejo de silenciamiento ARN/RISC, que guía hasta su ARNm diana para silenciarlo al degradarlo, desestabilizarlo o inhibirlo antes de su traducción genética; luego de cumplir su objetivo, el microARN maduro se degrada por sí solo o junto a su ARNm diana (Treiber, et al., 2019).; en la mayoría de los casos, los miARN interactúan con la región no traducida (UTR 3') de los ARNm diana (Michlewski & Cáceres, 2019).

Figura 1.

Síntesis de miRNA.





La biogénesis común de miARN, se lleva a cabo en una secuencia de pasos a nivel celular: (i) transcripción de pri-miARN bajo efecto de la ARN Polimerasa II, (ii) por acción de Drosha se da el paso de pri-miARN a pre-miARN, (iii) el transporte del núcleo hacia el citoplasma de pre-miARN (exportin-5), (iv) translocación de pre-miARN a dúplex de miARN por Dicer y (v) formación de ARN/RISC. (vi) Un RISC cargado con el miRNA media el silenciamiento génico a través de la escisión y degradación del RNAm, o la represión de la traducción, según la complementariedad entre el miRNA y el RNAm diana. Como se muestra en la figura 1, en el citoplasma, el pre-miARN es encausado por la endonucleasa Dicer, que genera un doble de ARN aproximado entre 22 nucleótidos (Heredia, et al., 2015). Consecutivamente, la cadena guía se junta en el complejo de silenciamiento de ARN (RISC) en el que la proteína Argonauta (AGO) proporciona la interacción entre el miARN y su RNAm diana. Teniendo en cuenta el grado de complementariedad dado entre miARN y el RNAm diana y el miARN puede provocar (Sánchez, 2018):

- Degradación del RNAm diana, impidiendo la síntesis de proteínas involucradas en la regulación metabólica.
- Inhibición de la traducción del RNAm, al reducir la expresión de este sin eliminar totalmente el mensaje genético.

4. Comorbilidades de la obesidad: Papel de los miRNA.



El incremento de tejido adiposo en la obesidad es multifactorial (factores epigenéticos y genéticos) (Zaiou, et al., 2018), (Pickett-Blakely & Newberry, 2016)., resulta de la hiperplasia e hipertrofia celular adipocitaria con el objeto de almacenar el exceso de energía en forma de ácidos grasos; es así que la adipogénesis, en esta enfermedad induce la aparición de estados fisiopatológicos como liberación intracelular y sistémica de adipocinas y citoquinas (proinflamatorias: interleucina 6, factor de necrosis tumoral) así como el reclutamiento de células inmunitarias (macrófagos) (Mendell, 2008).; en este ambiente inflamatorio crónico de bajo grado se identifica un estado de estrés mitocondrial y del retículo endoplásmico principalmente por la demanda que implica un adipocito hipertrófico a más de la sobrecarga en su capacidad funcional para mantener la homeostasis adipocitaria (Ouaamari, et al., 2008).; toda esta cascada de alteraciones metabólicas conllevan a un acumulo anormal de lípidos en tejidos no adiposos resultando en complicaciones inmunometabólicas en órganos como hígado, corazón, células β pancreáticas, sistema vascular y músculo esquelético (Golden , et al., 2020), (Angelidi , et al., 2022)., disminuyendo la esperanza y calidad de vida de quienes padecen esta condición (Schoettl, et al., 2018).

- Inflamación tisular

El tejido adiposo es un órgano en el que a más de adipocitos se han identificado células como pre-adipocitos, células inmunitarias como linfocitos T y B, macrófagos, fibroblastos y células vasculares (Kiran, et al., 2021), (Ouchi, et al., 2011).; el tejido adiposo blanco predominante en la obesidad metabólica ejerce funciones parácrinas y endócrinas mediante la liberación de péptidos, no péptidos y citoquinas llamadas adipoquinas, estas a su vez tienen diversas funciones fisiológicas y son químicamente distintas, unas poseen propiedades antiinflamatorias, otras propiedades inflamatorias, otras ejercen su efecto regulando el comportamiento alimentario (Smith, et al., 2020), (Lumeng , et al., 2007).

La inflamación crónica de bajo grado resultante de la obesidad provoca en los tejidos colonizados por adipocitos un cambio fenotípico de los macrófagos característicos del tejido adiposo en donde de un estadio antiinflamatorio “macrófagos polarizados M2” se pasa a un estado proinflamatorio “macrófagos M1” (Bonilla-Carvajal , et al., 2022)., es así que el tejido

adiposo por sí mismo en estados obesogénicos se convierte en un sitio de producción de factores inflamatorios (De Ferranti & Mozaffarian , 2008), (Aleksandrova, et al., 2018).

Se ha establecido que ciertos miARN específicos participan en el desarrollo del proceso inflamatorio mediante dos mecanismos, el primero consiste en disminuir la respuesta inflamatoria, modulando ciertos factores que la activan y el segundo mecanismo está implicado en la inhibición de moléculas que actúan como frenos en la respuesta inmune, lo que provoca una intensificación de la reacción inflamatoria (Lung, et al., 2019).

En el proceso antiinflamatorio intervienen otros MicroARN como son el miR-124 que actúa como inhibidor de células inmunes y la producción de citosinas inflamatorias (Chi, et al., 2022). EL Mir-223 muy conocido por su capacidad para disminuir la inflamación al inhibir varios factores proinflamatorios, reduciendo la activación de neutrófilos y la liberación de citosinas inflamatorias (Jiao, et al., 2021).

- Microbiota intestinal

Los estudios han demostrado también alteraciones en la microbiota intestinal que contribuye a la inflamación sistémica mediante la absorción excesiva de lipopolisacáridos y toxinas metabólicas que incrementan en el torrente sanguíneo (endotoxemia) (Iacomino, et al., 2019).

Entre las diversas funciones metabólicas que desempeña la microbiota intestinal encontramos la digestión de polisacáridos complejos y la producción de ácidos grasos de cadena corta, estas acciones presentan efectos tróficos sobre la barrera intestinal y el sistema inmunitario (Arner & Kulyté, 2015), aunque una disbiosis intestinal puede crear un aumento de bacterias portadoras de lipopolisacáridos, provocando una inflamación local o sistémica a través de la sangre.

Entre los miARN relacionados con las alteraciones de la microbiota intestinal, citaremos el miR-203 suprime la expresión SOCS-3 evitando el STAT3 lo que influye en la composición de la microbiota intestinal (Ortega, et al., 2013).

Por otra parte, el miR-122a regula la permeabilidad de la barrera epitelial intestinal al unirse ARNm de la ocludina, su sobre exposición conduce a una disminución de ocludina llegando a afectar la integridad de la de la barrera intestinal (O'Connell, 2007).



Varios estudios muestran que la expresión de miARNs y la composición de la microbiota intestinal se ven alteradas en contextos obesogénicos, por lo que han propuesto el uso de oligonucleótidos específicos como herramienta terapéutica para regular la expresión de miARNs desregulados en la obesidad (Heredia-Melo, et al., 2015).

- Resistencia a la insulina

La inflamación del tejido adiposo lleva al desarrollo de comorbilidades como consecuencia de la alteración endócrina en este tejido resultando de la hiperfagia (alteración en adipoquinas), la reducción del gasto de energía (resistencia de ciertos tejidos a la acción hormonal), la disfunción de las células β y la enfermedad hepática (Iacomino & Siani, 2017).

Los miRNA pueden servir como una señal o un marcador de la función alterada del tejido adiposo ya que pueden secretarse desde el tejido adipocitario inflamado hacia la circulación (Jiménez-Lucena, et al., 2018). En este aspecto sería importante puntualizar la funcionalidad de miR-375 ya que en los últimos estudios demuestra que promueve la diferenciación de pre-adipocitos a células grasas maduras proceso que puede estar mediada por la vía ERK-PPAR γ 2 -aP2, por tal motivo este biomarcador puede ser un objetivo clave para la implementación de la terapéutica que trabaje en camino a la prevención de la obesidad, la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico (Bonilla-Carvajal, et al., 2022).

Un estudio realizado en pacientes con obesidad mórbida identifica una variedad de biomarcadores que están relacionados con la resistencia a la insulina como son: miR-142-3p, miR-140-5p, miR-15a, miR-520c-3p y miR-423-5p, los mismos que al ser identificados en el plasma permiten la estimación y clasificación del riesgo de pacientes con esta patología (Ortega, et al., 2013).

Sabemos que la sensibilidad a la insulina está determinada por la cantidad de tejido graso que se encuentra en los tejidos, ante esto se ha identificado que el miR-155 está altamente expresado en los principales tejidos para la homeostasis de la glucosa, regulando genes claves en la vía de señalización de la insulina como el SOCS1 que mejora la sensibilidad a la insulina permitiendo una mejor captación de la glucosa en el tejido adiposo, es por ello por lo que si miramos a este tipo de biomarcadores podrían ser el potencial tratamiento de la obesidad (Tryggestad, et al., 2019).



Existe evidencia de que a nivel placentario este órgano responde al entorno obesogénico materno expresando un perfil de miARN placentario específico, miR-210, que está relacionado con la alteración en la vascularización placentaria y el transporte de nutrientes y el miR-21 que está sobre expresado en la obesidad materna, lo que nos puede encaminar a conocer el potencial del nuevo ser de desarrollar esta enfermedad (Carreras-Badosa, et al., 2017).

La obesidad conlleva el desarrollo de alteraciones metabólicas como la Diabetes Mellitus tipo 2 que resulta una de las comorbilidades de mayor prevalencia mundial (Fairchild, 2018) siendo su principal expresión la resistencia a la insulina, el estudio de esta enfermedad y su asociación a la presencia de miRNA ha identificado a miR-690, su expresión se evidencia como un potencial sensibilizador de insulina, actuando en conjunto con un gen diana Nadk, provocando disminución de la inflamación en los tejidos ocasionada por la presencia de tejido adiposo graso, e incrementando la sensibilidad a la insulina (Ramos-Lopez, et al., 2017), (Zhong, et al., 2012). Otro estudio demuestra que previo a la expresión clínica de Diabetes Mellitus tipo 2 se identifica déficit de miR-150, miR-375, miR-30a-5p y miR-15a en plasma varios años antes (Lavery, et al., 2016).

- Dislipidemias

En las enfermedades metabólicas tenemos también gran prevalencia de dislipidemias, en estos estadios se puede identificar a miR-33a / b como una vía de incremento de los niveles de HDL en personas afectadas por trastornos cardiometabólicos (Rico-Rosillo, et al., 2014).

Otros miARNs relacionados con la dislipidemia son el miR-122 que regula los genes del metabolismo del colesterol y de los ácidos grasos, en estudios realizados en animales este reduce los niveles de colesterol totalmente mejorando el perfil lipídico, por otra parte, el miR-370 trabaja juntamente con el miR-122 aumentando la síntesis de triglicéridos hepáticos, en estudio realizados a animales este miR se ha relacionado hipertrigliceridemia (Mao, et al., 2021). El miR-223 regula el metabolismo del colesterol y la función de los macrófagos en la arterosclerosis actuando en tejidos inmunometabólicos que podrían tener una función protectora en dislipidemias inflamatorias (Gentile, et al, 2023).

- Enfermedades cardiovasculares



Se ha identificado en estudios realizados en los últimos años que los microARNs regulan procesos en la fisiopatología cardiovascular como la inflamación, la fibrosis, el metabolismo lipídico, la muerte celular y la hipertrofia (Jiao, et al, 2021), entre los que podemos mencionar el miR-1 que es altamente expresado en el musculo cardiaco, regulando la contracción y el ritmo cardiaco, su desregulación se ha asociado a infartos de miocardio y a arritmias (Safa, et al., 2024).

Por otra parte, presente en células inmunes tenemos el miR-155 encargado de regular respuestas inflamatorias comprometidas en la formación de placas ateroscleróticas, el miR-126 promueve la angiogénesis protegiéndolo contra la disfunción endotelial y la arterosclerosis (Li, et al, 2017).

5. MiRNA identificados en obesidad: Nueva pauta terapéutica.

Tanto en la adipogénesis fisiológica y patológica se ha identificado el accionar de miRNA específicos, con acción metabólica que pueden ser proadipogénicos y antiadipogénicos (Saltier & Olefsky, 2017)., de esta idea parte el interés por dilucidar la factibilidad de que un miRNA pueda actuar como tratamiento farmacológico genético para contrarrestar la obesidad; partiendo del principal objetivo que es la aplicación de la terapia génica a favor de la lipólisis y el gasto de energía (Reyes-Farias , et al., 2021).

Las tablas siguientes con los contenidos de los estudios más relevantes en cuanto al accionar de los miRNA en la adipogénesis, y los hallazgos terapéuticos posibles.

Tabla 1.

MiRNAS metabólicos: Proadipogénicos.

MiRNA	Objetivos	Hallazgos de Estudio	Autor
MiR-21	Promover adipogénesis, condrogénesis y osteogénesis.	la La investigación realizada en roedores, tratados durante 18 semanas con LNA-21 mostró inhibición de MiR-21 a nivel del ventrículo izquierdo cardiaco (sin	(Seeger, et al., 2025)

Inhibir miR-21 a nivel de tejido adiposo blanco; no se evidenció toxicidad hepática ni deterioro de la función renal.

Además, se evidenció reducción de las adipoquinas Leptina y Factor de crecimiento de fibroblastos-1 (FGF).

Favoreció a la reducción del estado inflamatorio del tejido adiposo blanco inhibiendo la producción de proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1).

Los resultados finales mostraron una disminución en el tamaño y diferencia de los adipocitos, mejorando las funciones metabólicas de la homeostasis de lípidos.

MiR-26b Inhibir la expresión de miR-26b, para disminuir la diferenciación adipogénica. En este estudio se demuestra que el incremento de miR-26b aceleró la expresión de los marcadores adipogénicos, PPAR γ , FAS*, CCAAT/proteína de unión (Li, et al., 2024)

potenciadora alfa (C/EBP α) y lipoproteína lipasa, lo que resultó en la elevación de lípidos.

La inhibición de la expresión de miR-26b disminuyó la diferenciación de las células 3T3-L1; creando una carencia en la diferenciación adipogénica.

MiR-148a	Regular la proliferación y diferenciación de los adipocitos.	Estudios realizados sugieren que el MiR-148a está involucrado en la adipogénesis, en el proceso de formación de células adiposas. Influye en la proliferación y diferenciación de los adipocitos, sugiriendo que puede tener un papel en la acumulación de grasa en el cuerpo. En este sentido el MiR-148a puede intervenir en la respuesta inflamatoria de los adipocitos, regulando la inflamación que ayuda a la obesidad y su comorbilidad como la diabetes tipo 2.	(Pérez, 2023)
----------	--	--	---------------

miR-34a	Identificar el incremento de tejido adiposo a expensas de dietas altas en grasa, y la expresión de MiRNA – 34a .	En un estudio realizado en ratas sometidas a dietas altas en grasa, se identificó la elevación de la expresión de MiR-34a, incrementando el desarrollo de obesidad a expensas de aumento de tejido adiposo y lo que favorece al desarrollo de un estado proinflamatorio.	(Lavery, et al., 2016)
miR-215-5p	Evaluar su expresión en vesículas extracelulares de pacientes con obesidad y como usarla como biomarcador.	En este estudio sustenta su búsqueda en como la expresión de miR-215-5p actúa en la regulación de la adipogénesis en la formación de células adiposas, en experimentos se ha encontrado que el MiR-215-5p regula los genes involucrados en la diferenciación de preadipocitos en adipocitos maduros influenciando así en la cantidad de tejido adiposo en el cuerpo.	(Zhang, et al., 2013)
miR-222	Relacionar la modulación de la sensibilidad a la insulina, desarrollando	la El estudio hace referencia al tejido adiposo visceral y subcutáneo en personas obesas, y como el papel de un miR-22 está asociado a la regulación	(Gentile, et al., 2017)

	trastorno metabólico de la adipogénesis, apoptosis y como la angiogénesis en el tejido adiposo. diabetes tipo 2	
miR-423-5p	Identificar el efecto del aumento en la expresión de miR423-5p. Biosíntesis de ácidos grasos.	El MIR-423-5p parece tener un papel proadipogénico y proinflamatorio en el tejido adiposo, contribuyendo a la expansión del tejido graso y posiblemente a la disfunción metabólica en la obesidad. (Olioso, et al., 2019)
miR-143	Identificar el potencial adipogénico en estados obesogénicos.	Hace referencia a la asociación de la expresión diferencial de miR-143 con el sistema multimérico de adiponectina, biomarcadores inmunometabólicos y el estado de adiposidad en individuos con fenotipo obesogénico, influye en la adipogénesis y la resistencia a la insulina promoviendo la diferenciación de adipocitos. (Corona, p. 2024)
MiR-375	Mantener la masa y la función de las células β pancreáticas	El estudio involucra al MiR-375 en la diferenciación de los adipocitos maduros que afectan la acumulación de grasa en los tejidos. En (Ying, et al., 2017)

experimentos se observa la sobreexposición de MiR-375 incrementando la formación de adipocitos lo cual podría intervenir en la acumulación de la grasa corporal.

Tabla 2.

MiRNAS metabólicos: Antiadipogénicos.

MiRNA	Objetivos	Hallazgos de Estudio	Autor
Grupo miR 17-92	Incrementar el oscurecimiento del tejido adiposo blanco.	Un estudio en células madre mesenquimales (C3H10T1/2) de roedores, se identificó que la sobreexpresión del grupo miR17-92 mejoró la capacidad de termogénesis de los adipocitos, logrando una reducción significativa en la adiposidad; dado por aumentos dramáticos en el oscurecimiento de la grasa blanca y el incremento del gasto de energía al aumentar la actividad mitocondrial del tejido adiposo subcutáneo.	(Huang, et al., 2020).
miR17-5p	Aumentar el gasto energético, ante exposición al frío para mantener la temperatura corporal.		
miR18a-5p			
miR19a-3p			
miR20a-5p			
miR19b-3p			
miR92a-3p	Disminuir la adiposidad gracias a mayor actividad mitocondrial.		
		La inducción de células beige dentro de tejido adiposo blanco es una	

estrategia más factible para mantener un mejor contenido de grasa corporal y una tasa metabólica más alta.

- MiR-690 Mejorar la tolerancia a la glucosa, la sensibilidad a la insulina y bloquea las vías proinflamatorias de los macrófagos. El estudio realizado en ratones obesos alimentados con dietas altas en grasa tratados con exosomas de M2 (macrófagos tipo 2) durante 4 semanas, expreso mayor cantidad de miR-690 en los tejidos metabólicos de los ratones obesos receptores, resultando ser sensibilizador a la insulina, no se encontró disminución en el tejido adiposo. (Gao, et al., 2021)
(Gao, et al., 2021)
- miR-142 Identificar el papel regulador de la adipogenesis. El estudio indica que el MiR-142 tiene múltiples roles en la obesidad como son la modulación de la inflamación, la adipogénesis y la sensibilidad a la insulina. La capacidad del MiR-142 para regular estos procesos podría ser clave para el tratamiento a la obesidad. (Tryggestad, et al., 2019)
-

miR-155	Suprimir de manera directa la acción de PPAR γ , con el fin de bloquear la diferenciación de adipocitos. Está fuertemente relacionado con la inflamación y la resistencia a la insulina.	Un estudio en ratones con (Lin, et al., 2016), sobreexpresión de miR-155, las pruebas de tolerancia a la glucosa (O'Connell, et al., 2007) permiten evidenciar que los machos y hembras RL-m155* eliminaron la glucosa de manera más eficiente que los controles que los animales de control, lo que sugiere una tolerancia mejorada a la glucosa en ratones RL-m155*.
		En un estudio de ratones obesos con una dieta alta en grasas se identificó que a nivel celular se producían exosomas cuyo contenido llevaba niveles elevados de miR155, estos fueron aislados y posteriormente inyectados a ratones delgados, identificando el incremento de resistencia a insulina en ciertos tejidos metabólicos (tejido adiposo, hígado y músculo).
miR-499-5p	Regular los procesos metabólicos en la obesidad	La investigación plantea que el miR-499-5p está involucrado en la modulación de la expresión genética (Wang, et al., 2015)

relacionada con el metabolismo lípido: evita la diferenciación adipocitaria y la resistencia a la insulina, todo esto dependiente del contexto metabólico en el que se lo identifique (influye los factores epigenéticos en su expresión), adicional puede actuar como un biomarcador en el diagnóstico y tratamiento a la obesidad (Wang, et al., 2015)

Tabla 3.

MiRNAs metabólicos: Endocrinos - Biomarcadores.

MiRNA	Objetivos	Hallazgos de Estudio	Autor
miR-147a	Regular la insulina y la glucosa	Se comprobó que el miR-147a influye directamente en la expresión de genes involucrados en la señalización de la insulina, llegando a afectar la actividad de los receptores de insulina. El MiR-147a contribuye a disminuir la sensibilidad a la insulina característica de la resistencia a la	(Ortega, 2013) (103)



insulina que acompaña a la
obesidad.

- MiR-27b Aumentar la sensibilidad hepática a la insulina, regulando a la baja los niveles de MiR-27b. La sobreexpresión de miR-27b disminuyó los niveles de proteína INSR* en el hígado de ratones, permitiendo esto que:
Capturen glucosa del torrente sanguíneo y la almacenen en forma de glucógeno.
Metaboliza los lípidos y regula el equilibrio energético.
Este hallazgo comprueba la sobreexposición de MiR-27b en el hígado de ratones estimula una disminución la proteína INSR*, alterando esto a la capacidad del hígado para responder a la insulina. (Benito-vicente, et al., 2020)
- miR-194-5p Valorar su potencial como un biomarcador en la diabetes mellitus tipo 2. Disminución significativa del miR-194-5p en suero de pacientes prediabéticos y diabéticos, siendo comparados con pacientes sanos surgiendo como biomarcador para el diagnóstico temprano de esta comorbilidad. (Lin, et al., 2016)

MiR-520c-3p	Regular la homeostasis de la glucosa en pacientes con obesidad mórbida actuando como biomarcador	Mantiene una disminución significativa de miR-520-3p en personas con obesidad mórbida actuando como biomarcador condición	(Ortega, et al., 2013)
MiR-140-5p	Regular la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina en pacientes con enfermedades hepáticas asociadas a la disfunción metabólica	Se ha detectado una correlación entre la elevada aparición de MiR-140-5p en el hígado y los niveles plasmáticos de CK-18* con esteatosis simple.	(Isaac, et al., 2021)
MiR-642-5p	Contribuir a la regulación de la glucosa en sangre y en la respuesta a la insulina que es crucial para el control de la obesidad.	La aparición de MiR-642-5p en células epiteliales endometriales humanas ha reducido la secreción de citosinas proinflamatorias que contribuyen a la resistencia a la insulina y a la disfunción metabólica. La inflamación del tejido adiposo y la liberación de estas citosinas son cruciales en la progresión de la obesidad.	(Gao, et al., 2021)
miR-3075	Producir exosomas que expresan altos niveles de	En la obesidad crónica, este efecto compensatorio se pierde y los	(Ji, et al., 2021),

- miR-3075, que exosomas derivados de hepatocitos (Park & Kornfeld, 2021) sensibiliza a la insulina. de ratones obesos crónicos promueven la resistencia a la insulina. (16 a 18 semanas de una dieta rica en grasas), los exosomas de los hepatocitos promueven un estado de resistencia a la insulina. Estos exosomas de hepatocitos obesos crónicos no causan directamente una alteración de la señalización de la insulina in vitro, pero promueven la activación proinflamatoria de los macrófagos.
- miR-4516 Contribuir a la El estudio expresa que el miR-4516 (Angelidi , et al., 2022) resistencia a la insulina y está asociado a la regulación de la otras complicaciones inflamación en el tejido adiposo, metabólicas regulando la liberación de citosinas proinflamatorias que son típicas en la obesidad
- miR-484 Evaluar la relación Investigaciones en ratones con (Cerná, 2022), existente entre sus obesidad inducida por dieta (Greenhill, 2021) niveles séricos y el mostraron que miR-484 reducía riesgo de desarrollar la **resistencia a la insulina** al resistencia a la insulina.
-

modular la señalización de
la **adiponectina**.

LNA Ácido nucleico bloqueado

- * FAS Fatty acid synthase
- * PPAR γ Receptor activado por proliferadores peroxisomales
- * INSR Insulin Receptor
- * CK-18 citoqueratina 18

6. MiRNA un fármaco genético.

En la evolución del estudio de los micro ARN, se han identificado varios de ellos como indicadores terapéuticos en enfermedades de tipo oncológicas, autoinmunes, neurocognitivas y metabólicas. En 2018, la FDA aprobó el patisiran, primer fármaco basado en ARN de inferencia (ARNi) utilizado para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo (como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson) (Walsh & Kotz, 2018).

El enfoque de tratamiento de la obesidad central se puntualiza al estudio realizado a nivel de miR-27b-3p, identificándose su acción a nivel de la adipogénesis marrón (formación del tejido adiposo marrón que se caracteriza por tener células ricas en mitocondrias encargadas de consumir energía para generar calor) y la termogénesis es el proceso en el cual estas células queman lípidos y glucosa que producen calor, debería explorarse más a fondo como un objetivo potencial el pardeamiento del tejido adiposo blanco (Zhong, et al., 2021).

Por ejemplo, el miR-29a, miR-29b y el miR-29c en personas que padecen diabetes, se ha podido identificar el efecto regulador de la función de las células B, la respuesta a la insulina, la homeostasis de la glucosa incluso efectos ante las complicaciones vasculares que acarrea esta comorbilidad (Ratnadiwakara, et al., 2018), (Wu, et al., 2018). De la misma forma se puede puntualizar la acción que ejerce el miR29 específicamente a nivel de la función metabólica en hígado (Michlewski & Cáceres, 2019).



La expresión génica influenciada por el accionar de los miRNA, nos abre nuevos objetivos de estudio hacia el potencial que estos pueden tener como fármacos para el tratamiento o prevención de desarrollo de enfermedades (Zhong, et al., 2021).

El estudio realizado en ratones obesos alimentados con dietas altas en grasa tratados con Exosomas de M2 (por 4 semanas) expuso mayor cantidad de miR-690 en los tejidos metabólicos de los ratones obesos receptores, resultando ser sensibilizador a la insulina, lo que sugiere que este miARN podría convertirse en un nuevo agente sensibilizador a la insulina para el tratamiento de enfermedades metabólicas, no se encontró disminución en el tejido adiposo (Ying, et al., 2017).

Long Zhang et al., en su estudio con ratones inducidos a una dieta alta en grasas pudo identificar tres aspectos importantes en cuanto a la implementación de la inyección en la vena caudal de las ratas, de un nanosistema a base de biomaterial genético antiobesidad, agonista PCG-EPL / miR33 donde poli (cítrico ácido) -glicerol-polilisina (PCG-EPL es el vehículo de agonista miR33); en primera instancia se identifica el bloqueo de la cadena inflamatoria de la obesidad al disminuir la expresión de factores inflamatorios (IL-1 β , TNF- α e IL-6) en el tejido adiposo en vivo; como segundo hallazgo no existe supresión del apetito en los animales de estudio, pero sí tienen una tasa de conversión energética más baja que los animales control y por último este nanosistema resultó no tener ningún efecto tóxico sobre principales tejidos (Zhang , et al., 2021).

El incremento de miR-155 en el tejido adiposo bloquea a los receptores PPAR γ , inhibiendo así la maduración adipocitaria (Izquierdo & Crujeiras, 2019).

Resultados

La revisión bibliográfica realizada demuestra que varios miARNs se encuentran implicados en la regulación de procesos claves en la obesidad como son la adipogénesis, la resistencia a la insulina, regulación de la microbiota intestinal y la inflamación crónica.

Los miARN se expresan de manera fundamental en diversos aspectos orgánicos, este estudio da un incentivo para continuar con la investigación planteando una posible hipótesis de tratamiento para la obesidad con estas micromoléculas.

Su función como biomarcadores de salud y enfermedad son importantes por ser predictores de una enfermedad metabólica que aún no se muestra de manera clínica, como se logró identificar en un estudio donde, miR-29a se encuentra elevado a nivel sérico en personas con obesidad y glucosas alteradas en ayunas o insulina basal elevada (resistencia insulina), siendo así un marcador potencial para diabetes tipo 2 en pacientes que presentan obesidad (Newman & Hammond, 2010), el desarrollo de un fármaco contra la obesidad seguro y eficaz no solo puede mejorar la calidad de vida de pacientes obesos, sino que también ayudan a prevenir la progresión de la enfermedad a otras enfermedades crónicas.

Conclusiones

La presente revisión ha destacado diversos tipos de miARN que se expresan en personas con obesidad, influyendo de manera positiva o negativa y pues al ser la obesidad una enfermedad multifactorial las pautas de tratamiento deben tener varios enfoques, sin embargo, debemos puntualizar factores modificables como establecer actividad física de manera cotidiana que puede influir en la expresión de los miARN.

De igual manera luego de esta revisión se ha identificado varios puntos de alteración para el desarrollo de enfermedades metabólicas, en nuestro interés principalmente la relacionada con el incremento del tejido adiposo; es aquí en donde se debe puntualizar la función de la enzima PPAR, la misma que interviene de manera directa en la diferenciación de adipocitos inmaduros a adipocitos maduros, ya que favorece la formación de triglicéridos y ácidos grasos en los adipocitos.

Referencias bibliográficas

Iacomino G, Siani A. Role of microRNAs in obesity and obesity-related diseases. *Genes Nutr.* 2017;; p. 1-16.



O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Front Endocrinol. Lausanne.* 2018; 9(2): p. 1-12.

Bartel D. MicroRNAs: Genomics, Review Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cells.* 2004; 8(3): p. 116-281.

Ghildiyal M, Zamore P. Small silencing RNAs: An expanding universe. *Nat Rev Gnet.* 2009; 10(2): p. 94-108.

Duk M, Samsonov A, Samsonova M. Dynamics of miRNA driven feed-forward loop depends upon miRNA action mechanisms. *BMC Genomics.* 2014; 15(12): p. 1-18.

Lee R, Feinbaum R, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-4*. *PubMed.* 1993; 75(5).

Moro-Soria A. MicroRNAs as biomarkers and therapeutic targets in obesity. *Nature.* 2014; 31(2).

Feinbaum R, Ambros V, Lee R. The *C. elegans* Heterochronic Gene *lin-4* Encodes Small RNAs with Antisense Complementarity to *lin-4*. *PubMed.* 2004; 843(45).

Horvitz H, Sulston J. Isolation and genetic characterization of cell-lineage mutants of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Genetics.* 1980; 96(2).

Chalfie M, Horvitz H, Sulston J. Mutations that lead to reiterations in the cell lineages of *C. elegans*. *PubMed.* 1981; 24(1).

Ruvkun G, Giusto J. The *Caenorhabditis elegans* heterochronic gene *lin-14* encodes a nuclear protein that forms a temporal developmental switch. *Nature.* 1989; 338(128).

Lee R, Feinbaum R, Ambros V. A short history of a short RNA. *PubMed.* 2004; 116(2).

Ferguson E, Sternberg P, Horvitz H. A genetic pathway for the specification of the vulval cell lineages of *Caenorhabditis elegans*. *Nature.* 1987; 326(61).

Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-14* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Nature.* 1993; 75(5).



- Ambros V. A hierarchy of regulatory genes controls a larva-to-adult developmental switch in *C. elegans*. *Nature*. 1989; 49(57).
- Dumortier O, Van Obberghen E. MicroRNAs in pancreas development. *Diabetes, Obes Metab. Nature*. 2012; 22(8).
- Mercado A. Bases moleculares de la Acta Médica Colomb. *PubMed*. 1990; 15(2).
- Landrier J, Derghal A, Mounien L. MicroRNAs Obesity and Related Metabolic. *Disorders*. 2019; 8(8).
- Xu X, Ji C, Feng Y, Shi C, Guo X, Fu J. Aberrant hepatic MicroRNA expression in nonalcoholic fatty liver disease. *Physiol Biochem*. 2014; 34(6).
- Izquierdo A, Crujeiras A. Obesity-related epigenetic changes after bariatric surgery. *Front Endocrinol. Lausanne*. 2019; 10(1).
- Bridgeman S, Ellison G, Melton P, Newsholme P, Mamotte C. Epigenetic effects of metformin: From molecular mechanisms to clinical implications. *Diabetes Obes Metab. Nature*. 2018; 20(7).
- Ha M, Kim V. Regulation of microRNA biogenesis. [Online].; 2014. Acceso 22 de Noviembre de 2022. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nm3838>.
- Zhou Y, Tan G. MiRNAs in Adipocyte-Derived Extracellular Vesicles: Multiple Roles in Development of Obesity-Associated Disease. *Front Mol Biosci*. 2020; 1(8).
- Zhong Y, Li X, Wang F, Wang S, Wang X, Tian X. Emerging Potential of Exosomes on Adipogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9(1).
- Cortez M, Bueso-Ramos C, Ferdin J, Lopez-Berestein G, Sood A, Calin G. MicroRNAs in body fluids-the mix of hormones and biomarkers. *Nat Rev Clin Onco*. 2011; 8(8).
- Ranganathan, K. & Sivasankar, V., 2014. MicroRNAs - Biology and clinical applications. *J Oral Maxillofac Pathol. PubMed*, 18(2).



- Grobhans, H. & Filipowicz, W., 2008. Molecular biology. The expanding world of small RNAs. *Nature*, Enero.9(3).
- Ramos-Lopez O, Milagro F, Allayee H, Chmurzynska A, Choi M, Curi R. Guide for current nutrigenetic, nutrigenomic, and nutriepigenetic approaches for precision nutrition involving the prevention and management of chronic diseases associated with obesity. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. PubMed. 2017; 43(62).
- Zhong X, Coukos G, Zhang L. miRNAs in human cancer. *Methods Mol Biol*. PubMed. 2012; 822(295).
- Lavery C, Kurowska-Stolarska M, Holmes W, Donnelly I, Caslake M, Collier A. miR-34a-I-mice are susceptible to diet-induced obesity. *Nature*. 2016; 24(8).
- Kiran, S. y otros, 2021. Adipocyte, immune cells, and mima crosstalk: A novel regulator of metabolic dysfunction and obesity. *Nature*, Octubre.1(17).
- Newman M, Hammond S. Emerging paradigms of regulated microRNA processing. *Genes Dev*. 2010; 24(11).
- López-Camarillo C, Fonseca M, Astudillo de la Vega H, Ruiz E, Guadarrama J, Sánchez E, et al. Los microRNA nuevos biomarcadores en cáncer de mama. [Online]; 2014. Acceso 28 de Enero de 2024. Disponible en: <http://www.mediographic.com/pdfs/revmexmasto/ma-2014/ma143e.pdf>.
- Muzzin P, Eisensmith R, Copeland K, Woo S. Correction of obesity and diabetes in genetically obese mice by leptin gene therapy. *Proc Natl Acad Sci*. 1996; 93(25).
- Rico-Rosillo, M., Vega-Robledo, G. & Oliva-Rico, D., 2014. The role and importance of the microRNAs in the diagnosis and development of diseases. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, Marzo.52(3).
- Serrano K. Expresión de microRNA's relacionados al síndrome metabólico en el calostro de madres con obesidad y con diabetes gestacional en comparación con madres sanas. PubMed. 2023; 53(4).



- Cuevas, O., 2021. Los microRNA en los humanos: ¿qué son y cómo intervienen en nuestra salud?. Dialnet, Abril.14(178).
- Jones A, Danielson K, Benton M, Ziegler O, Shah R, Stubbs R. miRNA Signatures of Insulin Resistance in Obesity. *Obesity*. 2017; 25(10).
- Isaac R, Reis F, Ying W, Olefsky J. Exosomes as mediators of intercellular crosstalk in metabolism. *Cell Metab*. [Online].; 2021. Acceso 25 de Octubre de 2024. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.08.006>.
- Treiber T, Treiber N, Meister G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. [Online].; 2019. Acceso 21 de Enero de 2024. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41580-018-0059-1>.
- Han J, Lee Y, Yeom K, Kim Y, Jin H, Kim V. The Drosha-DGCR8 complex in primary microRNA processing. *Nature*. 2004; 18(24).
- Lugo-Trampe A, Trujillo-Murillo K. *Medicina Universitaria*. [Online]; 2010. Acceso 24 de Mayo de 2024. Disponible en: www.elsevier.es/en/node/2090153.
- Du C, Ma X, Meruvu S, Hugendubler L, Mueller E. The adipogenic transcriptional cofactor ZNF638 interacts with splicing regulators and influences alternative splicing. [Online]; 2014. Acceso 10 de Abril de 2023. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.M047555>.
- Suzuki H, Miyazono K. Emerging complexity of microRNA generation cascades. *J Biochem*. 2011; 149(1).
- Gregory R, Yan K, Armuthan G, Chendrimada T, Doratotaj B, Cooch N. The Microprocessor complex mediates the genesis of microRNAs. *Nature*. 2004; 235(40).
- Ratnadiwakara M, Mohenska M, Anko M. Splicing factors as regulators of miRNA biogenesis - links to human disease. [Online]; 2018. Acceso 15 de Abril de 2024. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcd.2017.10.008>.



Fairchild P. Methods in Molecular Biology Immunological. [Online]; 2018. Acceso 15 de Enero de 2023. Disponible en: <http://www.springer.com/series/7651>.

Wu K, He J, Pu W, Peng Y. The Role of Exportin-5 in MicroRNA Biogenesis and Cancer. Genomics, Proteomics Bioinforma. Nature. 2018; 16(2).

Michlewski G, Cáceres J. Post-transcriptional control of miRNA biogenesis. Rna. 2019; 25(1): p. 1-16.

Heredia L, Castañon C, Marchat L. Los microRNA: nuevos actores en la obesidad. Medigraphic. 2015; 8(4): p. 172-179.

Sánchez A. Papel de los miARNs en la programación metabólica de la obesidad. Análisis de un miARN específico. [Online]; 2018. Acceso 16 de Febrero de 2024.

Disponible en:

https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/149903/Sanchez_Bueno_Andrea.pdf?sequence=1&isAllowed=n.

Zaiou, M., El Amri, H. & Bakillah, A., 2018. The clinical potential of adipogenesis and obesity-related microRNAs. Nutr Metab Cardiovasc, 28(2), pp. 91-111.

Pickett-Blakely, O. & Newberry, C., 2016. Future therapies in obesity. Gastroenterol Clin North, 45(4).

Mendell J. miRNA roles for the miR-17-92 cluster in development and disease. Cell. 2008; 133(2).

Ouaamari A, Baroukh N, Martens G, Lebrun P, Pipeleers D, Van Obberghen E. MiR-375 targets 3'I-Phosphoinositide-Dependent protein Kinase-1 and regulates Glucose-induced biological responses in pancreatic. Diabetes. 2008; 57(10).

Golden A, Owner N, Kessler C. Unraveling the Genome obesity and genetic. Assoc Nurse Pract. 2020; 32(7).



- Angelidi A, Belanger M, Kokkinos A, Koliaki C, Mantzoros C. Novel Noninvasive approaches to the Treatment of obesity: From Pharmacotherapy to gene therapy. *Endocrine Reviews*. 2022; 43(3): p. 507-557.
- Schoettl T, Fischer I, Ussar S. Heterogeneity of adipose tissue in development and metabolic function. *J Exp Biol*. 2018; 121.
- Ouchi N, Parker J, Lugus J, Walsh H. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011; 11(2): p. 85-97.
- Smith C, Perfetti T, Wallace Hayes A, Berry S. Obesity as a source of endogenous compounds associated with chronic disease. A review *Toxicol Sci*. 2020; 175(2).
- Lumeng C, Bodzin J, Saltiel A. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *LClin Invest*. 2007; 117(1).
- Bonilla-Carvajal K, Ángel Martín A, Moreno-Castellanos N. Hipertrofia y resistencia a la insulina en un modelo in vitro de obesidad y DMT2 inducida por alta glucosa e insulina. *Salud UIS*. 2022; 54(1).
- De Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect storm: Obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clin Chem*. 2008; 54(6): p. 945-55.
- Aleksandrova K, Mozaffarian D, Pischon T. Addressing the perfect storm: Biomarkers in obesity and pathophysiology of cardiometabolic risk. *Clin Chem*. 2018; 64(1): p. 142-53.
- Lung T, Jan S, Tan E, Killedar A, Hayes A. Impact of overweight, obesity and severe obesity on life expectancy of Australian adults. *Int J Obes*. 2019; 43(4): p. 782-9.
- Chi G, Li Y, Wang X, Liu Y, Wang L, Zheng Y, et al. miR-124: A Promising Therapeutic Target for Central Nervous System Injuries and Diseases. *PubMed*. 2022; 42(7).
- Jiao P, Wuang X, Luoreng Z, Yang J, Jia L, Ma Y, et al. miR-223: An Effective Regulator of Immune Cell Differentiation and Inflammation. *Biological Sciences*. 2021; 4(17).



- Arner P, Kulyté A. MicroRNA regulatory networks in human adipose tissue and obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2015; 11(5): p. 88-276.
- Ortega F, Mercader J, Catalán V, Morero-Navarrete J, Pueyo N, Sabater M. Targeting the circulating microRNA signature of obesity. *Clin Chem.* 2013; 59(5): p. 92-781.
- O'Connell R, Taganov K, Boldin M, Cheng G, Baltimore D. MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104(5).
- Jiménez-Lucena R, Camargo A, Alcalá-Díaz J, Romero-Baldonado C, Luque R, Van Ommen B. A plasma circulating miRNAs profile predict type 2 diabetes mellitus and prediabetes: from the CORDIOPREV study. *Exp Mol Med.* 2018; 50(12).
- Tryggestad J, Teague A, Sparling D, Jiang S, Chernausk S. Macrophage-Derived microRNA-155 Increases in obesity and Influences Adipocyte Metabolism by Targeting Peroxisome proliferator-activated receptor Gamma. *Obesity.* 2019; 27(11).
- Carreras-Badosa G, Bonmart A, Ortega F, Mercader J, Guindo-Martínez M, Torrents D. Dysregulation of placental miRNA in maternal obesity is associated with pre-and postnatal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(7).
- Fairchild, P., 2018. [En línea] Available at: <http://www.springer.com/series/7651> [Último acceso: 15 Enero 2023].
- Mao J, Wang L, Wu J, Wang Y, Wen H, Zhu X, et al. miR-370-3p as a Novel Biomarker Promotes Breast Cancer Progression by Targeting FBLN5. *National Library of Medicine.* 2021; 7(11).
- Gentile A, El Bekay R, Lhamyani S, Romero-Zerbo S. Efecto de mir-222 sobre la expresión de los marcadores angiogénicos, adipogénicos y apoptóticos en el tejido adiposo blanco y su relación con la Obesidad y la Diabetes tipo 2. [Online].; 2017. Acceso 14 de 8 de 2023. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/318322798>.



- Saltier A, Olefsky J. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2017; 1(4)Reyes-Farias M, Fos-Domenech J, Serra D, Herrero L, Sánchez-Infantes D. White adipose tissue dysfunction in obesity and aging. *Biochem Pharmacol.* 2021; 19(2).
- Li G, Ning C, Ma Y, Jin L, Tang Q, Li X. MIR-26b Promotes 3T3-L1 Adipocyte Differentiation Through Targeting PTEN. *DNA Cell Biol.* 2017; 36(8)
- Safa A, Bahroudi Z, Shoorei H, Majidpoor J, Abak A, Taheri M, et al. miR-1: A comprehensive review of its role in normal development and diverse disorders. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2024; 11(9).
- Walsh S, Kotz D. La FDA aprueba la primera terapia basada en ARN dirigida de su tipo para tratar una enfermedad rara. Comunicado. Estados Unidos: FDA, FDA.888.
- Michlewski, G. & Cáceres, J., 2019. Post-transcriptional control of miRNA biogenesis. *Rna*, Enero, 25(1), pp. 1-16.
- Wu, K., He, J., Pu, W. & Peng, Y., 2018. The Role of Exportin-5 in MicroRNA Biogenesis and Cancer. *Genomics, Proteomics Bioinforma. Nature*, Octubre.16(2)
- Ying W, Riopel M, Bandyopadhyay G, Dong Y, Birmingham A, Seo J. Adipose Tissue Macrophage-Derived Exosomal miRNAs Can Modulate in vivo and vitro insulin sensitivity. *Cell.* 2017; 117(2).
- Seeger T, Fischer A, Muhly-Reinholz M, Zeiher A, Dimmeler S. Long-Term inhibition of miR-21 leads to reduction of obesity in db/db mice. *Obesity.* 2014; 22(11).
- Li G, Ning C, Ma Y, Jin L, Tang Q, Li X. MIR-26b Promotes 3T3-L1 Adipocyte Differentiation Through Targeting PTEN. *DNA Cell Biol.* 2017; 36(8)
- Pérez J. Estudio del papel de miR-148a en la regulación de genes del metabolismo lipídico y la adipogénesis. [Online].; 2016. Acceso 22 de Junio de 2024. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=49795>.



- Oliosio D, Dauriz M, Bacchi E, Negri C, Santi L, Bonora E. Effects of aerobic and resistance training on circulating micro-RNA expression profile in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(4).
- Corona M. Asociación de la expresión diferencial de microRNAs séricos (miR143/miR33b) con el sistema multimérico de adiponectina y perfil de biomarcadores inmunometabólicos en individuos con fenotipo obesogénico. [Online].; 2018. Acceso 21 de 5 de 2024. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12104/83461>.
- Gao H, Ying W, Dos Reis F, Bandyopadhyay G, Ofrecio J, Luo Z. MIR-690, an exosomal-derived miRNA from M2-polarized macrophages, improves insulin sensitivity in obese mice. *Cell Metab.* 2021; 33(4).
- Benito-vicente A, Uribe K, Rotllan N, Ramírez C, Jebari-benslaiman S, Geodeke L. MiR-27b modulates insulin signaling in hepatocytes by regulating insulin receptor expression. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(22): p. 1-16.
- Cerná M. The Interactive Effects of Fruit Intake Frequency and Serum miR-484 Levels as Biomarkers for Incident Type 2 Diabetes in a Prospective. *Biomedicines.* 2022; 13(1).

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.

