



Micro ARN: ¿una nueva vía para el manejo del dolor neuropático?

E. J. Cobos

*Departamento de Farmacología (Facultad de Medicina) e Instituto de Neurociencias, (Centro de Investigación Biomédica), Universidad de Granada.
Instituto de Investigación Biosanitaria ibs. Granada. Complejo Hospitalario Universitario de Granada/
Universidad de Granada.*

El dolor neuropático es el resultado de una lesión o trastorno del sistema somatosensorial (1). Se estima que la prevalencia del dolor neuropático en la población general está en el rango de 6,9 a 10 % (2), y se espera que aumente en el futuro (1). Además, el manejo clínico de este tipo de dolor es muy complicado, por lo que el tratamiento del dolor neuropático es sin duda una gran necesidad clínica (3). Para el desarrollo de nuevas terapias frente al dolor neuropático, es absolutamente necesario incrementar nuestro conocimiento sobre la fisiopatología de este tipo de dolor, para lo cual es imprescindible la realización de ensayos preclínicos en el roedor.

La gran explosión en la investigación en biología molecular ha incrementado nuestro conocimiento de la fisiología y de la fisiopatología de muchas enfermedades de manera exponencial en las últimas décadas. Los micro ARN son un grupo de moléculas de ARN de un tamaño muy pequeño (19-25 nucleótidos), los cuales están altamente conservados y no codifican para ninguna proteína (revisado en Hydring y Badalian-Verly [4]). Hace años se pensaba que eran un residuo evolutivo sin ningún tipo de función. Sin embargo, la evolución no suele dejar las cosas al azar, y dos estudios independientes publicados en el año 1993 demostraron que estas moléculas minúsculas de ARN interactúan con ARN mensajeros específicos para silenciarlos (bien incrementando su degradación o bloqueando la síntesis proteica), y tienen un papel sumamente importante en la regulación fisiológica celular (5,6).

Estos micro ARN son tan pequeños y tan estables que, aunque se puedan producir en sitios anatómicamente muy diversos, se pueden detectar en muestras de plasma, tanto en animales de experimentación como en pacientes (revisado en Hydring y Badalian-Verly [4]). En un trabajo publicado reciente-

mente en *Science Translational Medicine* (7), realizado en Cantabria por el grupo de investigación de la Dra. Hurlé, demuestran que, tras la lesión del nervio ciático en el roedor, el micro ARN 30c-5p (miR-30c-5p) incrementa su presencia en el asta dorsal de la médula espinal y en los ganglios de las raíces dorsales correspondientes. El incremento de la presencia de este micro ARN es medible también en el líquido cefalorraquídeo y en el plasma de los roedores. La función biológica de este ARN de pequeño tamaño es inhibir la expresión del factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (o TGF- $\beta 1$, de sus siglas en inglés) (7). Esta última molécula juega un papel relevante frenando la hipersensibilidad sensorial que acompaña a la lesión nerviosa (8). Por lo tanto, los autores sugieren que el incremento en la producción del miR-30c-5p podría estar relacionado con los síntomas neuropáticos de los roedores, a través de la disminución de las acciones del TGF- $\beta 1$.

Uno de los muchos logros del trabajo de Tramullas y cols., 2018, es demostrar la presencia del miR-30c-5p en el plasma y en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con neuropatía inducida por un proceso isquémico crónico, lo que abre la posibilidad de que este micro ARN juegue el mismo papel fisiopatológico tanto en roedores como en humanos.

Se piensa que interferir con las acciones de los micro ARN podría tener interés terapéutico. En los últimos años se ha incrementado en gran medida el número de patentes de micro ARN sintéticos, o de sus respectivas secuencias inhibitorias, con potencial terapéutico, llegando en una búsqueda reciente a aproximadamente 4000 patentes en EE. UU. y 2000 patentes europeas (9). De hecho, hay varias de estas moléculas en desarrollo clínico en la actualidad, principalmente con indicación de uso antineoplásico (9). Los autores

del trabajo Tramullas y cols., bajo la hipótesis de que el incremento en la producción del miR-30c-5p tras el daño nervioso podría promover las manifestaciones dolorosas de la neuropatía en el roedor, usan un inhibidor sintético de este micro ARN y consiguen restaurar la funcionalidad del TGF- β 1, para así aliviar la alodinia neuropática de los animales durante varias semanas. Este estudio, junto con otras investigaciones recientes focalizadas en discernir el papel de los micro ARN en el dolor neuropático en el roedor (10), abren la puerta al posible desarrollo de este tipo de moléculas como una herramienta terapéutica para el tratamiento del dolor neuropático.

Además del posible uso terapéutico de los micro ARN, se ha propuesto que estas moléculas puedan tener utilidad como biomarcadores de la progresión de diversas enfermedades. Esto se ha estudiado en particular profundidad en procesos cancerosos (4). No todas las personas con una lesión nerviosa desarrollan dolor neuropático, y en la actualidad no es posible predecir la susceptibilidad de desarrollar este tipo de dolor (11). Puesto que el dolor es una experiencia subjetiva, por definición, no se puede medir objetivamente. Sin embargo, disponer de un "biomarcador del dolor neuropático" indicador de los procesos fisiopatológicos involucrados en el curso de la enfermedad podría tener una gran utilidad en la aplicación de terapias para prevenir el establecimiento de dolor persistente. En el estudio de Tramullas y cols. (7) se muestra que existe una correlación entre los niveles del miR-30c-5p y la intensidad del dolor neuropático en la cohorte de pacientes humanos estudiados, lo que abre la posibilidad de que existan micro ARN (quizás este micro ARN en particular) que pudieran ser biomarcadores adecuados para este tipo de patología tan incapacitante.

En resumen, aunque queda todavía mucho trabajo por delante, este tipo de estudios, de gran calidad y profundidad científica, muestran una nueva vía para la prevención o el tratamiento del dolor neuropático que merece sin duda un seguimiento de cerca en los años venideros. Es, por supuesto, necesario impulsar la investigación preclínica para incrementar nuestro conocimiento en la fisiopatología y los mecanismos íntimos del desarrollo del dolor crónico, con el fin último de desarrollar nuevas herramientas para mejorar el manejo clínico del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. 2017. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17002. DOI: 10.1038/nrdp.2017.2.
2. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 2014;155(4):654-662. DOI: 10.1016/j.pain.2013.11.013.
3. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, Mc Nicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-73. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
4. Hydbring P, Badalian-Very G. Clinical applications of microRNAs. *F1000Res*. 2013;2:136. DOI: 10.12688/f1000research.2-136.v3.
5. Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene lin-14 by lin-4 mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell* 1993;75(5):855-62.
6. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell* 1993;75(5):843-54.
7. Tramullas M, Frances R, de la Fuente R, Velategui S, Carcellen M, Garcia R, et al. MicroRNA-30c-5p modulates neuropathic pain in rodents. *Sci Transl Med*. 2018;10(453). pii: eaa06299. DOI: 10.1126/scitranslmed.aa06299.
8. Lantero A, Tramullas M, Pilar-Cuellar F, Valdizan E, Santillan R, Roques BP, et al. TGF-beta and opioid receptor signaling crosstalk results in improvement of endogenous and exogenous opioid analgesia under pathological pain conditions. *J Neurosci*. 2014;34(15):5385-95. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4405-13.2014.
9. Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G, Doss CGP, Lee SS. Therapeutic miRNA and siRNA: Moving from Bench to Clinic as Next Generation Medicine. *Mol Ther Nucleic Acids* 2017;8:132-43. DOI: 10.1016/j.omtn.2017.06.005.
10. Wang Z, Liu F, Wei M, Qiu Y, Ma C, Shen L, et al. Chronic constriction injury-induced microRNA-146a-5p alleviates neuropathic pain through suppression of IRAK1/TRAF6 signaling pathway. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):179. DOI: 10.1186/s12974-018-1215-4.
11. Costigan M, Belfer I, Griffin RS, Dai F, Barrett LB, Coppola G, et al. Multiple chronic pain states are associated with a common amino acid-changing allele in KCNS1. *Brain* 2010;133(9):2519-27. DOI: 10.1093/brain/awq195.