



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO. División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Formato SS-T

SOLICITUD DE TÉRMINO DE SERVICIO SOCIAL

Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
--------------------	-----	-----	-----	---------------------	-----	-----	-----

Datos del Alumno

Nombre : Samuel Daniel Meléndez Ramos

Matrícula : 2153027753 Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica

Domicilio : Segunda cerrada de Xalpa #3, Amecameca de Juárez, Estado de México

Teléfono : Celular : 5529462900

Correo Electrónico : samueldmelendezramos@gmail.com CURP : MERS970523HMCLMM03

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto : Sustento bibliográfico y bioinformático sobre la participación de hsa-miR-516a-5p y hsa-miR-1323 en complicaciones hipertensivas perinatales

Lugar donde se realizó el Servicio Social : Instituto Nacional de Medicina Genómica

Dependencia : Gubernamental

Entidad Federativa : Distrito Federal

Municipio : Tlalpan, col. Arenal Tepepan Localidad :

Fecha de Inicio Día Mes Año Fecha de Término Día Mes Año

27 1 2020 27 7 2020

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: 3.- Público Tipo: 1.- Externo

Orientación: 10.- Otros

FIRMAS

Dra. María Angélica Gutiérrez Nava No. Económico: 34568

Dra. Erika Chavira Suarez

Asesor Interno
Nombre, firma y No. Económico

Asesor Externo
Nombre, firma y No. Económico

Samuel Daniel Meléndez Ramos

Vo. Bo. de la Comisión
Nombre y firma de la persona que autoriza
Dra. María Angélica Gutiérrez Nava



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de
Medicina Genómica
MÉXICO

Ciudad de México a 22 de febrero del 2021

Mtra. María Elena Contreras Garfias

Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana

Presente

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que el alumno Samuel Daniel Meléndez Ramos (matrícula: 2153027753) concluyó el proyecto para servicio social titulado: “Sustento bibliográfico y bioinformático sobre la participación de hsa-miR-516a-5p y hsa-miR-1323 en complicaciones hipertensivas perinatales”. Este trabajo se realizó en la Unidad de Vinculación Científica de la Facultad de Medicina, U.N.A.M en el INMEGEN bajo mi asesoría del 27 de enero al 27 de julio del 2020. Debido a las condiciones sanitarias por la pandemia de la COVID-19, gran parte del trabajo de servicio social se llevó a cabo vía remota con reuniones virtuales periódicas y con la revisión en los avances que suscriben al proyecto mencionado, cubriendo un total de 480 horas.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo y pongo a su disposición mis datos de contacto para aclarar cualquier duda que pudiera surgir al respecto.

Atte.

Dra. Erika Chavira Suárez

Unidad de Vinculación Científica de la
Facultad de Medicina, U. N.A.M en el
Instituto Nacional de Medicina Genómica
echavira@inmegen.edu.mx, erika@bq.unam.mx
Tel.: 5553501900 ext. 1177



Ciudad de México., a 23 de febrero de 2021.

Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana
PRESENTE

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que el alumno: *Samuel Daniel Meléndez Ramos* con matrícula: 2153027753 concluyó el proyecto de Servicio Social: “Sustento bibliográfico y bioinformático sobre la participación de hsa-miR- 516a-5p y hsa-miR-1323 en complicaciones hipertensivas perinatales”. Qué se realizó en MODALIDAD A DISTANCIA REMOTA del 27 de enero del 2020 al 27 de julio del 2020 bajo mi asesoría cubriendo un total de 480 horas.

ATENTAMENTE



Dra. María Angélica Gutiérrez Nava
Profesor Investigador Titular
No. Económico 34568

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco
Unidad de Vinculación Científica de la Facultad de Medicina, U.N.A.M en el
INMEGEN

Reporte de proyecto de servicio social

Sustento bibliográfico y bioinformático sobre la participación de hsa-miR-
516a-5p y hsa-miR-1323 en complicaciones hipertensivas perinatales

Asesor interno: Dra. María Angélica Gutiérrez Nava

Asesor externo: Dra. Erika Chavira Suárez

Presenta: Samuel Daniel Meléndez Ramos

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Contenido

Introducción	3
Justificación	3
Objetivos	3
Antecedentes	4
1. Marco teórico	5
1.1 Desordenes hipertensivos del embarazo	5
1.2 Hipertensión gestacional: concepto, causas y patogénesis	6
1.3 Preeclampsia: concepto, causas y patogénesis	7
2. microRNAs (miRNAs) circulantes como posibles biomarcadores de complicaciones perinatales hipertensivas	10
2.1 Definición, biogénesis y secreción	11
2.2 Secreción de miRNAs	11
2.3 Agrupamiento de miRNAs en el cromosoma 19	12
2.4 Hsa-miR-516a-5p, hsa-miR-1323 y su implicación en enfermedades.....	13
2.5 Complicaciones en el embarazo.....	14
2.6 Otras enfermedades.....	14
3. Recursos bioinformáticos para el análisis funcional de blancos genéticos.....	16
3.1 Predicción de mRNA blancos	16
3.2 Enriquecimiento ontológico con Gene Ontology	16
Discusión	18
Conclusión	19
REFERENCIAS.....	20

Introducción

Los desórdenes hipertensivos del embarazo son una causa importante de morbilidad severa, discapacidad a largo plazo y muerte entre las madres y sus bebés (World Health Organization, 2020).

La hipertensión gestacional es una hipertensión persistente de novo que se desarrolla a las 20 semanas de gestación (ACOG, 2020). La preeclampsia es un síndrome específico del embarazo que afecta 3-5% de los embarazos y es tradicionalmente diagnosticado cuando una mujer embarazada se presenta con un incremento en la en la presión arterial y proteinuria (Mol et al., 2016a)

Uno de los mayores retos en la investigación clínica es la identificación de biomarcadores confiables que puedan ser medidos en muestras de fácil acceso (Murphy et al., 2017).

Los microRNAs (miRNAs) son RNAs cortos no codificantes (ncRNAs) de ~22 nucleótidos que median el silenciamiento de los genes (Gebert & MacRae, 2019). Estudios concurrentes demostraron la presencia de miRNAs en los fluidos corporales y asociaron sus niveles con progresión de la enfermedad (Mori et al., 2019).

Los miRNAs hsa-miR-516-5p y hsa-miR-1323 forman parte del C19MC (Morales-Prieto et al., 2013). Estos miRNAs de C19MC se liberan en la circulación materna y se ha informado que la expresión aberrante de los miARN de C19MC está asociada a las complicaciones en el embarazo.

Justificación

Los desórdenes hipertensivos del embarazo son una causa importante de morbilidad severa, discapacidad a largo plazo y muerte entre las madres y sus bebés. A nivel mundial, representan aproximadamente 14% de todas las muertes maternas (World Health Organization, 2020). En América Latina y el Caribe, los trastornos hipertensivos son responsables de casi el 26% de las muertes maternas (ACOG, 2020). En la búsqueda de marcadores diagnósticos, aquellos que pueden ser obtenidos de la circulación, es decir a través de sangre entera, plasma o muestras de suero, ofrecen una alternativa ideal (Murphy et al., 2017). Dado que los miRNAs asociados a la placenta son importantes reguladores del embarazo, la expresión aberrante de estos miRNAs está asociada con varios trastornos del embarazo (Cai et al., 2017).

Objetivos

Objetivo General

Conocer la participación de Hsa-miR-516a-5p y Hsa-miR-1323 en las complicaciones hipertensivas perinatales

Objetivos específicos

Realizar una investigación bibliográfica de Hsa-miR-516a-5p y Hsa-miR-1323

Realizar un análisis bioinformático de Hsa-miR-516a-5p y Hsa-miR-1323

Antecedentes

En un estudio comparativo longitudinal previo entre mujeres embarazadas y no embarazadas realizado en el Instituto de Medicina Genómica (INMEGEN) por la Unidad de Vinculación Científica de la Facultad de Medicina UNAM-INMEGEN se secuenciaron los RNAs cortos presentes en muestras de plasma de 18 mujeres en edad reproductiva, mestizas mexicanas de la CDMX, México. El grupo control (n= 8) conto de mujeres clínicamente sanas no embarazadas, el grupo de embarazos (n=10) se dividió en: embarazos definidos como embarazos sin complicaciones (n=8) y mujeres con complicaciones (n=2), siendo un embarazo definido con preeclampsia y un embarazo definido con RCIU. Las muestras de las mujeres embarazadas se tomaron en los diferentes trimestres del embarazo y puerperio. En un análisis comparativo se encontraron 37 miRNAs compartidos por las mujeres embarazadas, por lo que se entiende que son exclusivos del embarazo. Al realizar un análisis de expresión diferencial de estos miRNAs se observó un incremento sostenido de los miRNAs Hsa-miR-516a-5p y Hsa-miR-1323 a lo largo del embarazo. Siendo significativo el aumento de Hsa-miR-1323 a lo largo de los trimestres del embarazo, al comprar 1T vs 3T y al comparar su expresión de los tres trimestres vs PP. Por otro lado, la expresión de Hsa-miR-516a-5p mostro significancia en el 3T y en la comparación del 3T vs PP (Fig.1).

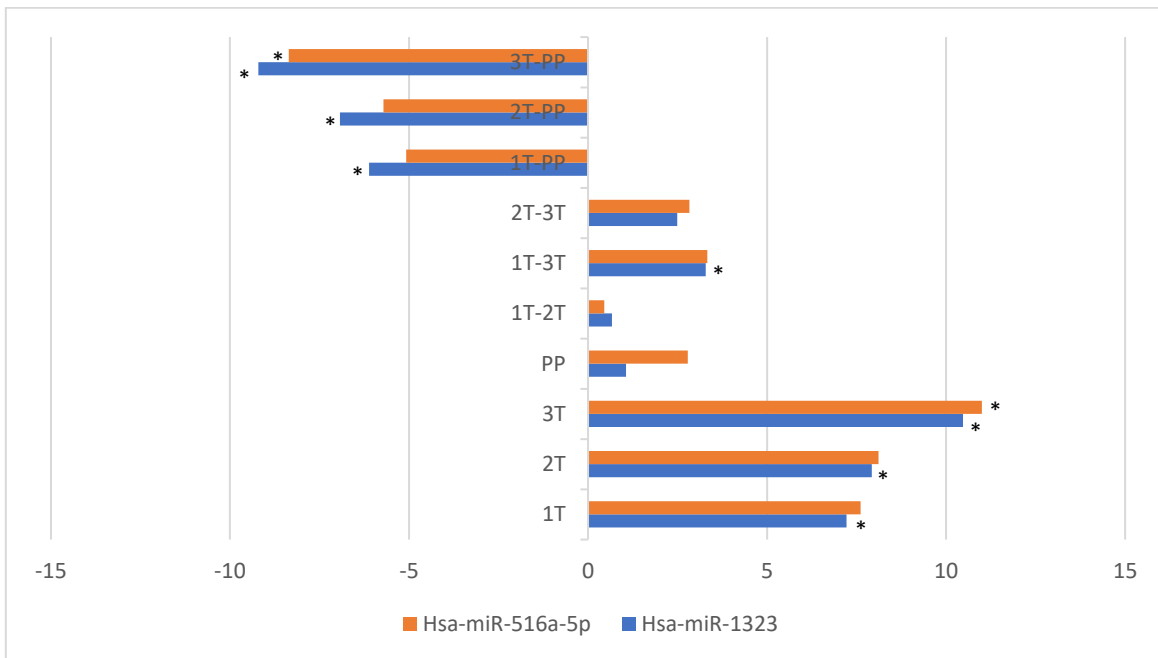


Fig.1 Analisis de expresión diferencial de los microRNAs Hsa-miR-516a-5p y Hsa-miR-1323 a lo largo del embarazo encontrados por secuenciación de alto rendimiento en mujeres embarazadas. 1T= Primer trimestre, 2T= Segundo trimestre, 3T= tercer trimestre, PP= puerperio.

1. Marco teórico

1.1 Desórdenes hipertensivos del embarazo

Los desórdenes hipertensivos del embarazo son una causa importante de morbilidad severa, discapacidad a largo plazo y muerte entre las madres y sus bebés. A nivel mundial, representan aproximadamente 14% de todas las muertes maternas (World Health Organization, 2020). En América Latina y el Caribe, los trastornos hipertensivos son responsables de casi el 26% de las muertes maternas (ACOG, 2020).

La incidencia de los desórdenes hipertensivos en la gestación está aumentando, entre otros factores, debido a un incremento global de la edad materna, la obesidad, la tecnología de reproducción asistida, y las comorbilidades médicas que predisponen a la preeclampsia, como la diabetes, la hipertensión y la enfermedad renal (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2017).

El conocimiento de los cambios fisiológicos longitudinales en el embarazo es crucial para reconocer y manejar los desórdenes hipertensivos que se desarrollan o empeoran con el avance de la gestación (Foo et al., 2015). Durante el curso de un embarazo normal, la presión arterial decrece gradualmente en el primer trimestre debido a un decrecimiento en la resistencia vascular sistémica. Llega a un nadir a las 22-24 semanas, aumentando nuevamente desde las 28 semanas para alcanzar los niveles de preconcepción desde las 36 semanas de gestación. Actualmente hay múltiples factores hormonales, vasculares y metabólicos que se postulan para explicar las enfermedades hipertensivas durante el embarazo (Agrawal & Wenger, 2020).

La hipertensión se define como una presión arterial sistólica superior a 140 mm Hg o una presión arterial diastólica superior a 90 mm Hg en dos ocasiones con una diferencia de 4-6 h (Mol et al., 2016b). Un desorden hipertensivo, se diagnostica cuando las cifras tensionales están por encima de 140 x 90mm de Hg, después de la semana 20 de gestación, en pacientes previamente normotensas, sin proteinuria (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2017).

La gravedad de la hipertensión en el embarazo puede clasificarse como:

- Leve: Presión arterial diastólica 90-99 mm Hg, presión arterial sistólica 140-149 mm Hg.
- Moderada: Presión arterial diastólica 100-109 mm Hg, presión arterial sistólica 150-159 mm Hg.
- Severa: Presión arterial diastólica 110 mm Hg o más, presión arterial sistólica 160 mm Hg o más (Foo et al., 2015) .

La hipertensión severa en el embarazo tiene umbrales más bajos que en mujeres no embarazadas porque se sabe que las mujeres embarazadas desarrollan una encefalopatía hipertensiva a una presión sanguínea más baja (Braunthal & Brateanu, 2019).

Los sistemas de clasificación tienen por objeto separar la hipertensión similar a la que se observa fuera del embarazo (hipertensión crónica y gestacional) de las afecciones específicas del embarazo potencialmente mortales (preeclampsia y eclampsia)(Vest & Cho, 2014).

El Instituto Mexicano del Seguro Social clasifica a los desórdenes hipertensivos en el embarazo de la siguiente manera:

Tabla 1. Clasificación de los desórdenes hipertensivos en el embarazo

Hipertensión Gestacional	Hipertensión que se presenta después de la semana veinte de gestación, proteinuria negativa. En el postparto (12 semanas) cifras tensionales normales.
Preeclampsia	Hace referencia a la presencia de cifras tensionales mayores o iguales a 140/90 mm hg, proteinuria mayor a 300mg/24h, Creatinina Sérica elevada (>30 mg/mmol), en la gestante con embarazo mayor a 20 semanas o hasta dos semanas posparto.
Preeclampsia con datos de severidad	Cifras tensionales mayor o igual 160x110 mm Hg y síntomas con compromiso de órgano blanco. Puede cursar con cefalea, visión borrosa, fosfenos, dolor en flanco derecho, vómito, papiledema, Clonus mayor o igual a 3+, hipersensibilidad hepática, Síndrome HELLP, trombocitopenia (plaquetas menores a 150.000 mm ³ , elevación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), enzimas hepáticas elevadas (ALT o AST).
Eclampsia	Es una complicación de la preeclampsia severa, frecuentemente acompañada de síntomas neurológicos, que incluye: convulsiones (eclampsia), hiperreflexia, cefalea, alteraciones visuales (fotopsia, escotomas, ceguera cortical, vasoespasmos retinal), enfermedad cerebrovascular, edema pulmonar, abrupcio placentae, puede aparecer hasta el décimo día postparto.
Hipertensión Crónica	Definida como la presencia de hipertensión arterial mayor o igual a 140x90 mm Hg antes del embarazo, antes de la semana veinte de gestación o hasta la semana sexta postparto, asociada o no a proteinuria.
Hipertensión Crónica con Preeclampsia Sobre agregada	Hace referencia al desarrollo de preeclampsia o eclampsia en una mujer con hipertensión crónica preexistente.

La hipertensión durante el embarazo, independientemente del tipo e incluso sin factores de riesgo conocidos, confiere un alto riesgo de hipertensión posterior, enfermedades cardiovasculares, enfermedades renales crónicas y diabetes mellitus (Vest & Cho, 2014).

1.2 Hipertensión gestacional: concepto, causas y patogénesis

La hipertensión gestacional es una hipertensión persistente de novo que se desarrolla a las 20 semanas de gestación o después de ellas en ausencia de características de preeclampsia, y los niveles de presión arterial regresan a la normalidad en el periodo de posparto (ACOG, 2020; Brown et al., 2018).

La hipertensión gestacional y la preeclampsia comparten factores de riesgo comunes, tales como el sobrepeso, la obesidad, nuliparidad, diabetes tipo 1 y 2 y nacimiento de gemelos. Las diferencias en los tamaños del efecto de los factores de riesgo y los resultados indican que las condiciones pueden tener diferentes fisiopatología y mecanismo (Shen et al., 2017).

Hoy en día se sugiere que la hipertensión gestacional y la preeclampsia son entidades distintas con características clínicas diferentes. Por lo tanto. Las mujeres que presentan desordenes hipertensivos en el embarazo son un grupo heterogéneo. La mayoría de estas mujeres tienen hipertensión

gestacional verdadera, pero entre el 10-50% de las mujeres con desordenes hipertensivos en el embarazo aislado desarrollaron posteriormente preeclampsia más tarde en el embarazo (Melamed et al., 2014).

La evidencia que apoya esta teoría incluye los factores de riesgo diferencial, cambios histológicos específicos en la placenta y los riñones, así como en la preeclampsia solamente, péptidos antiangiogénicos de origen placentario, cuyos niveles son elevados en la preeclampsia pero no en la hipertensión gestacional, y un volumen de circulación mucho más bajo en las mujeres con preeclampsia en comparación con las mujeres con hipertensión gestacional (Vest & Cho, 2014).

Los resultados en las mujeres con hipertensión gestacional suelen ser buenos, pero la noción de que la hipertensión gestacional es intrínsecamente menos preocupante que la preeclampsia es incorrecta (ACOG, 2020). El riesgo de resultados adversos en la hipertensión gestacional es menor que en la preeclampsia, a menos que la hipertensión de vuelva severa, en cuyo caso los resultados son similares a los de la preeclampsia. La complicación más común de la hipertensión gestacional es el desarrollo de preeclampsia, que puede ser desarrollada aproximadamente del 25%-50% de los casos diagnosticados, siendo esta tasa más alta cuanto más temprano se presente. Hasta la fecha, ninguna prueba ha detectado de manera confiable que mujeres con hipertensión gestacional desarrollaran preeclampsia (ACOG, 2020; Brown et al., 2018; Sutton et al., 2018)

1.3 Preeclampsia: concepto, causas y patogénesis

Concepto

La preeclampsia es un síndrome específico del embarazo que afecta 3-5% de los embarazos y es tradicionalmente diagnosticado cuando una mujer embarazada se presenta con un incremento en la en la presión arterial y proteinuria (Mol et al., 2016a). En México su incidencia es del 5-10% y constituye la principal causa de muerte materna (De Jesús-García et al., 2018). Esta enfermedad conlleva una gran carga de morbilidad y mortalidad materna y fetal, con contribuciones sustanciales a la prematuridad del feto y a las enfermedades cardiovasculares a largo plazo en la madre (Phipps et al., 2019).

Los criterios de diagnóstico fueron cambiados por la Sociedad Internacional para el Estudios de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP, por sus siglas en inglés) en 2014, definiendo la preeclampsia como la hipertensión gestacional acompañada por una o más de las siguientes condiciones de nueva aparición en o después de las 20 semanas de gestación: 1) Proteinuria, 2) Otra disfunción de los órganos maternos, incluyendo: Lesión renal aguda, implicaciones del hígado, complicaciones neurológicas, complicaciones hematológicas, o 3) disfunción uteroplacentaria (Brown et al., 2018). Como la proteinuria ya no es necesaria en la nueva definición, la preeclampsia proteinúrica y no proteinúrica son ahora dos categorías separadas (Mol et al., 2016a).

La preeclampsia ocurre con mayor frecuencia después de las 20 semanas de gestación que cerca del término del embarazo (ACOG, 2020). Actualmente se debate la heterogeneidad de la preeclampsia, ya que la epidemiología, la presentación clínica y la morbilidad asociada difieren entre la preeclampsia de inicio temprano o "placentar" (que se produce antes de las 34 semanas) y la preeclampsia de inicio tardío o "materna" (que se produce después de las 34 semanas)(Phipps et al., 2019).

Causas

Se han propuesto varios mecanismos de enfermedad en la preeclampsia, entre ellos los siguientes: isquemia uteroplacentaria crónica, inadaptación inmunológica, toxicidad de las lipoproteínas de muy baja densidad, impronta genética, aumento de la apoptosis o necrosis de los trofoblastos y una respuesta inflamatoria materna exagerada a los trofoblastos deportados. Observaciones más recientes sugieren un posible papel de los desequilibrios de los factores angiogénicos en la patogénesis de la preeclampsia. Es posible que una combinación de algunos de estos supuestos mecanismos sea responsable de desencadenar el espectro clínico de la preeclampsia (ACOG, 2020).

Por ejemplo, hay pruebas clínicas y experimentales que sugieren que la isquemia uteroplacentaria provoca un aumento de las concentraciones circulantes de factores antiangiogénicos y desequilibrios angiogénicos (ACOG, 2020).

Algunas mujeres están genéticamente predispuestas a desarrollar la enfermedad, que puede ser hereditaria. Se han establecido sólidas asociaciones identificadas entre la preeclampsia y las variantes genéticas implicadas en la trombofilia, la inflamación, el estrés oxidativo y el sistema de angiotensina renina.

Los factores de riesgo para el desarrollo de la preeclampsia han sido ampliamente estudiados. Sin embargo, en la práctica clínica estos factores predicen solo el 30% de las mujeres que desarrollaran preeclampsia (Mol et al., 2016).

Tabla 2. Factores de riesgo para el desarrollo de la preeclampsia

Factores de riesgo para el desarrollo de la preeclampsia (ACOG, 2020; Burton et al., 2019; Mol et al., 2016; Phipps et al., 2019)	
Hipertensión crónica	Historial familiar de preeclampsia
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	Multiparidad
Lupus eritromatoso sistémico	Embarazo múltiple
Diabetes pregestacional	Trisomía 13
Enfermedad crónica renal	Embarazo molar
Embarazo multifetal	Tabaquismo materno
IMC > 30 antes del embarazo	Antecedentes de lesiones renales agudas
Edad materna > 40	Educación escolar reducida
Incremento del IMC pregestacional	Síndrome de ovario poliquístico
Largo intervalo entre embarazos	Trombofilia
Donación de un riñón	Población afroamericana o hispana
Preeclampsia previa	Diabetes gestacional
Reproducción asistida	Apnea obstructiva del sueño
Restricción del crecimiento intrauterino previa	Bajo estatus socioeconómico
Abrupción placentaria previa	

Patogénesis

La preeclampsia progresa en dos etapas: 1) la placentación anormal temprana en el primer trimestre del embarazo seguido por 2) el síndrome materno en el segundo y tercer trimestre, caracterizado por un exceso de factores anti angiogénicos. Si bien el mecanismo de la placentación anormal es controvertido, los modelos animales han demostrado que la isquemia uteroplacentaria impulsa la respuesta de falla multiorgánica hipertensiva observada en el síndrome preecláptico materno. Se han propuesto varias teorías sobre la disfunción placentaria observada en la etapa 1, entre ellas el estrés oxidativo, las células asesinas naturales anormales (NK) en la interfaz materno-fetal y los factores genéticos y ambientales, aunque ninguna tiene pruebas concluyentes en los seres humanos. Sin embargo, hay pruebas sustantivas que apoyan la idea de que la placenta enferma provoca la liberación de factores tóxicos solubles en la circulación materna que provocan inflamación, disfunción endotelial y enfermedad sistémica materna (Rana et al., 2019).

El estrés oxidativo del sincitiotrofoblasto, el tipo de célula que forma la cubierta epitelial de las vellosidades de la placenta en contacto con la sangre materna, es uno de los rasgos distintivos, especialmente de la forma de aparición temprana. Cuando se le somete a estrés, el sincitiotrofoblasto libera una compleja mezcla de factores, entre ellos citoquinas proinflamatorias, exosomas, agentes antiangiogénicos y DNA fetal libre de células, en la circulación materna. Estos interrumpen la función endotelial materna dando como resultado una respuesta inflamatoria sistémica, el síndrome clínico de preeclampsia. Diferentes factores estresantes pueden perturbar el sincitiotrofoblasto, pero el principal en la preeclampsia de inicio temprano es la mala perfusión uteroplacentaria secundaria a la remodelación defectuosa de las arterias espirales uterinas. Por el contrario, en los casos de aparición tardía la causa más probable es un creciente desajuste entre la perfusión materna normal y las demandas metabólicas de la placenta y el feto, junto con una predisposición materna a la inflamación, un alto IMC, y/o una alta presión arterial (Burton et al., 2019).

Las complicaciones de la preeclampsia pueden resultar en un amplio espectro de complicaciones en múltiples sistemas de órganos debido a la microangiopatía, la vasoconstricción y la mala perfusión asociada. Una de las complicaciones más llamativas es la eclampsia, que es una convulsión tónico-clónica generalizada debida a la encefalopatía por falta de perfusión del cerebro. Otras complicaciones del sistema nervioso central incluyen ceguera cortical, accidente cerebrovascular hemorrágico y síndrome de encefalopatía reversible posterior. El deterioro visual también puede ser resultado de la retinopatía, el desprendimiento de la retina o la ceguera cortical, que normalmente se resuelve después del parto. La disfunción hepática rara vez puede progresar a una insuficiencia hepática fulminante. La trombopenia puede provocar hemorragias hemorragia posparto, complicaciones con anestesia regional y hematomas subcapsulares hepáticos y rupturas. La insuficiencia renal puede evolucionar hacia una lesión renal aguda grave, que provoca anomalías en los electrolitos (Sutton et al., 2018).

Entre las complicaciones fetales, debido a la insuficiencia de la perfusión uteroplacentaria, figuran la restricción del crecimiento, el oligohidramnios y el desprendimiento de la placenta. El desprendimiento de la placenta suele desencadenar la coagulopatía intravascular diseminada, un proceso consuntivo que puede causar una hemorragia masiva. Lamentablemente, estas

complicaciones pueden provocar la muerte de la madre, del feto o ambos, a menos que se reconozcan y se traten con prontitud (Sutton et al., 2018).

2. microRNAs (miRNAs) circulantes como posibles biomarcadores de complicaciones perinatales hipertensivas

Uno de los mayores retos en la investigación clínica es la identificación de biomarcadores confiables que puedan ser medidos en muestras de fácil acceso (Murphy et al., 2017). Un biomarcador es una molécula que puede ser utilizada para la detección de enfermedades y/o la predicción pronóstica. Cuatro de las más importantes características de un buen biomarcador son la especificidad, sensibilidad, y estabilidad, pero además que ellos puedan ser obtenidos en una manera relativamente no invasiva (Mori et al., 2019). En la búsqueda de marcadores diagnósticos, aquellos que pueden ser obtenidos de la circulación, es decir a través de sangre entera, plasma o muestras de suero, ofrecen una alternativa ideal (Murphy et al., 2017).

La identificación de biomarcadores que permitan detectar a las mujeres embarazadas en situación de riesgo facilitara una estrecha vigilancia, una intervención temprana apropiada, un monitoreo de la respuesta a la terapia o la recurrencia de la enfermedad (Lycoudi et al., 2015; Murphy et al., 2017). Estos biomarcadores también repercutirán en el costo asociado a esas enfermedades y pueden ayudar en el desarrollo de nuevas terapias (Lycoudi et al., 2015).

Estudios concurrentes demostraron la presencia de miRNAs en los fluidos corporales y asociaron sus niveles con progresión de la enfermedad (Mori et al., 2019). Se ha demostrado que los miARNs circulantes o extracelulares son estables y están protegidos de la degradación de la RNasa, protección que se logra mediante su inclusión en diversos complejos proteicos (lipoproteicos) (por ejemplo, HDL, proteína Argonauta y nucleofosmina 1) o en diferentes tipos de vesículas extracelulares (Cretoiu et al., 2016)

Los miRNAs circulantes derivados de placenta fueron introducidos inicialmente como biomarcadores para el monitoreo del embarazo (Cai et al., 2017). Se cree que los miARNs circulantes de origen placentario derivan principalmente de la capa de trofoblastos, que recubre las vellosidades de la placenta humana. La liberación placentaria de miRNAs en la circulación materna se produce principalmente a través de la vía exosómica (Yang et al., 2020) (Mouillet et al., 2015).

Dado que los miRNAs asociados a la placenta son importantes reguladores del embarazo, la expresión aberrante de estos miRNAs está asociada con varios trastornos del embarazo (Cai et al., 2017). La investigación ha demostrado que los miRNAs expresados en la placenta son reguladores clave del desarrollo y la función de la placenta al controlar la proliferación de células trofoblásticas, la apoptosis, la migración, la invasión, la angiogénesis y la expresión de genes antioxidantes (Lycoudi et al., 2015). Otros estudios han revelado que los exosomas derivados de placenta median la formación placentaria y varios procesos fisiológicos y patológicos materno-placentarios, tales como regulación inmune, actividad antiviral, y angiogénesis, y participa en los procesos de algunas enfermedades del embarazo, incluyendo disfunción placentaria, hipertensión inducida por embarazo y preeclampsia (Yang et al., 2020).

2.1 Definición, biogénesis y secreción

Los microRNAs (miRNAs) son RNAs cortos no codificantes (ncRNAs) de ~22 nucleótidos que median el silenciamiento de los genes (Gebert & MacRae, 2019). Cada miRNA se asocia con una proteína Argonauta (AGO) para formar un complejo de silenciamiento, en el que el miRNA se empareja con sitios dentro de las transcripciones del objetivo y la proteína AGO promueve la desestabilización y/o la represión traslacional del objetivo unido (McGeary et al., 2019).

Actualmente, la base de referencia miRBase tiene registrados 1917 precursores de miRNAs y 2654 secuencias maduras (Kozomara et al., 2019). Según la predicción de la bioinformática, se espera que más de la mitad de los genes que codifican las proteínas humanas sean controlados por miRNAs (C. Zhao et al., 2019).

La síntesis de miRNAs es un proceso de múltiples pasos.

1. En el núcleo, los genes de miRNAs son transcritos por la RNA polimerasa II como RNAs de gran tamaño llamados pri-miRNAs, que contienen al menos una estructura de horquilla.
2. Los pri-miRNAs se dividen en aproximadamente 70 nucleótidos en una estructura de bucle de tallo llamada pre-miRNAs. Este proceso se lleva a cabo mediante un complejo de microprocesadores compuesto de Drosha (descubierto por primera vez en *Drosophila*) y el gen de la región crítica 8 del síndrome de DiGeorge (DGCR8). Drosha es miembro de las enzimas RNasa III, que son un tipo de endoribonucleasa de doble cadena específica de ARN. El DGCR8 es una proteína de unión de ARN de doble cadena que funciona como la subunidad no catalítica del complejo del microprocesador.
3. Los pre-miRNAs exportados al citoplasma por XPO5 y la proteína nuclear relacionada con Ras (RAN), que es una pequeña proteína de unión GTP.
4. En el citoplasma, los pre-ARNm se escinden cerca del lazo en los pequeños dsRNAs (uno es la guía y el otro es la hebra pasajera) caracterizados por dos o tres salientes de nucleótidos en el extremo 3'. Esta división está mediada por Dicer, una enzima RNasa III, que está asociada con la proteína de unión al ARN TAR (TRBP), una proteína de unión al RNA de doble cadena.
5. El papel central en el silenciamiento del ARN lo juegan las proteínas de la familia del argonauta (AGO). El dúplex de miRNA se carga en la proteína AGO con la ayuda de las proteínas chaperonas dependientes de ATP.
6. Después de la carga, la AGO promueve el ensamblaje de un complejo de ribonucleoproteínas llamado RISC, que media en el reconocimiento del ARNm objetivo.
7. Los miRNAs maduros son guiados a sus objetivos específicos de mRNA a través del emparejamiento de bases (Saliminejad et al., 2019).

2.2 Secreción de miRNAs

Se han explorado en detalle los mecanismos de transporte de miRNAs extracelulares y ahora se sabe que se producen por dos vías principales: (1) transporte activo a través de vesículas extracelulares y (2) transporte como parte de complejos de proteína-miRNA. Además, puede haber alguna fuga de miRNAs de células rotas o dañadas (Mori et al., 2019).

Vesículas extracelulares

En general, las vesículas extracelulares más pequeñas (<200 nm) generadas por la fusión de los cuerpos multivesiculares (MV) y la membrana plasmática se llaman exosomas. Lo que determina el contenido de miRNAs en vesículas extracelulares es una cuestión crítica y aún poco comprendida. Algunos estudios han sugerido un papel del AGO2 y otras proteínas de unión al ARN en la regulación de la carga de miRNAs en los exosomas. Algunos estudios han sugerido un papel del AGO2 y otras proteínas de unión al ARN en la regulación de la carga de miRNAs en los exosomas. Se ha encontrado que AGO2 está colocalizada con la proteína exosómica CD63 en el citoplasma durante la formación de cuerpos multivesiculares, y la fosforilación de AGO2, que lleva a la separación de los miRNAs del complejo, altera la clasificación y carga de miRNAs, así como la liberación del exosoma. Otras proteínas de unión al ARN como la ribonucleoproteína nuclear heterogénea A2/B1 (hnRNPA2B) y la proteína Y-box 1 también pueden conferir especificidad para la carga de miRNAs en los exosomas. Esto sugiere un intrincado mecanismo que combina la disponibilidad de miRNAs con la carga de exosomas y es consistente con el hecho de que la composición de los exosomas puede diferir considerablemente de un tejido a otro y variar según el estado metabólico de la célula (Mori et al., 2019).

Complejos de proteína-miRNA

Los miRNAs pueden ser transportados en la sangre con un complejo de proteínas. Estos complejos también pueden entrar en las células y entregar miRNAs para promover la inhibición de mRNAs. Tanto las lipoproteínas de baja densidad (LDL) como las de alta densidad (HDL) pueden transportar miRNAs en la circulación (Mori et al., 2019).

En el caso de los miRNAs asociados a las lipoproteínas, los cambios en el estado nutricional y metabólico, como hipercolesterolemia, podrían alterar la abundancia relativa de los complejos de miRNAs específicos. Es importante señalar que el perfil de los miRNAs unidos a las HDL difiere del que se encuentra en los EV, lo que indica que ambos son mecanismos complementarios e independientes de transporte de miRNAs (Mori et al., 2019).

2.3 Agrupamiento de miRNAs en el cromosoma 19

EL grupo de miRNAs del cromosoma 19 (C19MC) que se ubica en el Chr19q13.4 humano, fue descrito por primera vez en 2005 por Bentwich et al. (Bentwich et al., 2005). Es el mayor grupo de miRNAs del genoma humano, se extiende por 100 kb de DNA genómico y contiene 46 genes pri-miRNA, dando 59 miRNAs maduros que son exclusivamente encontrados en primates (Ouyang et al., 2014; Addo et al., 2020). Interesantemente, el C19MC es regulado por impronta genómica, siendo solo expresado por el alelo heredado paternalmente (Addo et al., 2020).

Su expresión está impulsada por una región promotora de la Polimerasa II, que está cartografiada a ~17 kb de distancia del primer exón. Este promotor se superpone a una región diferencialmente metilada (DMR) que adquiere la metilación del ADN en el ovocito (Malnou et al., 2019). Se ha demostrado que la regulación epigenética, en particular la metilación del ADN, desempeña un papel fundamental en el control de la expresión de los miRNAs de la placenta. Los miRNAs del C19MC no son detectables en la mayoría de las células, el patrón de expresión de estos miRNAs está altamente correlacionado con el estado de metilación de una región rica en CpG, situada aguas arriba del grupo C19MC. Esta región rica en CpG está hipometilada en la placenta, pero hipermetilada en otras

células, lo que sugiere que la metilación juega un papel clave en la expresión placentaria específica del C19MC (Fu et al., 2013). Además, los miRNAs del C19MC se expresan en las células embrionarias y en las células madre, pero su expresión disminuye considerablemente cuando estas células se diferencian, lo que puede indicar un papel en el mantenimiento de un estado indiferenciado (Kamrani et al., 2019).

La estructura genómica del C19MC es única, porque las secuencias intrónicas de miRNA del C19MC están flanqueadas por numerosas secuencias llamadas Alu (ya que se caracterizaron por la acción de la enzima de restricción Alu, cada una de ellas de aproximadamente 300 nucleótidos de largo) y exones cortos con elementos de DNA altamente repetitivos, que representan ARN no codificantes de función desconocida (Mouillet et al., 2015; Ouyang et al., 2014). El análisis de la secuencia de nucleótidos del DNA genómico sugiere firmemente que estos elementos Alu han contribuido a la evolución y expansión de los genes de miRNA dentro del cúmulo. Se desconocen en gran medida las funciones de los elementos Alu, aunque se ha postulado que sirven como objetivos de miRNA o para regular la actividad de miRNA (Ouyang et al., 2014) Debido a su complementariedad de secuencias, se ha propuesto que varios miARNs del C19MC podrían ser responsables de la focalización y degradación de los elementos Alu transcritos (Kamrani et al., 2019). Los mecanismos que subyacen a la transcripción de miARN del C19MC siguen sin comprenderse bien, y su análisis se ha visto obstaculizado por la naturaleza compleja y altamente repetitiva de las secuencias de DNA (Ouyang et al., 2014).

En condiciones fisiológicas, el C19MC es predominantemente detectado en la placenta así como en las células madre embrionarias indiferenciadas (ES) y las células germinales (Malnou et al., 2019). En la placenta humana, la expresión de miARNs del C19MC se detecta ya a las 5 semanas de embarazo y la expresión aumenta gradualmente a medida que avanza el embarazo (Kamrani et al., 2019). La abundante expresión de grupos de miARN relacionados con el embarazo en placentas normales también sugiere que su alteración puede estar relacionada con enfermedades asociadas con el embarazo, como preeclampsia (Morales-Prieto et al., 2013).

2.4 Hsa-miR-516a-5p, hsa-miR-1323 y su implicación en enfermedades

Los miRNAs hsa-miR-516-5p y hsa-miR-1323 forman parte del C19MC (Morales-Prieto et al., 2013). El hsa-miR-516-5p está conformado por una secuencia de 23 nucleótidos de longitud. Fue identificado y agrupado dentro del C19MC por Bentwich et al., posteriormente el miRNA fue confirmado por Landgraf et al (Bentwich et al., 2005; Landgraf et al., 2007). El hsa-miR-1323 tiene una secuencia de 22 nucleótidos de largo. Berezikov et al. identificaron esta secuencia como candidato de miRNA en 2006, la cual fue confirmada por clonación en 2008 (Berezikov et al., 2006)(Afanasyeva et al., 2008).

Tabla 3. Características de Hsa-miR-1323 y Hsa-miR-1323

miRNA	Hsa-miR-516a-5p	Hsa-miR-1323
Gene precursor	MIR5161	MIR1323
Localización	chr19: 53756741-53756830 [+]	chr19: 53671968-53672040 [+]
Grupo de genes	Familia MicroRNA MIR515	Familia MicroRNA MIR1323
Secuencia del miRNA	UUCUCGAGGAAAGAAGCACUUUC	UCAAACUGAGGGGCAUUUUCU

2.5 Complicaciones en el embarazo

El incremento en los niveles de expresión de ambos miRNA en la circulación materna durante el tercer trimestre ha sido reportado en la preeclampsia severa. Al clasificar los casos de preeclampsia severa en comienzo temprano y tardío, se observó un incremento en la expresión de estos miRNAs en la preeclampsia de comienzo temprano en comparación con el comienzo tardío en la población japonesa (Miura et al., 2015).

La expresión de hsa-miR-1323 en embarazos complicados con diabetes mellitus gestacional se mostró significativamente elevada, las muestras de suero se recolectaron entre la semana 6 y 15 de la gestación de una cohorte canadiense (Gillet et al., 2019).

En muestras de sangre periférica de mujeres japonesas con embarazo a término, diagnosticadas con restricción del crecimiento fetal, los miRNAs no se observaron diferencialmente expresados. Sin embargo, la expresión de hsa-miR-1323 en tejido placentario fue significativamente menor en comparación con el grupo control (Higashijima et al., 2013).

La expresión de has-miR-1323 en el embarazo molar ha sido estudiada en muestras de placenta de población china, la cual no muestra diferencias significativas en comparación con muestras de placenta del primer trimestre de embarazos normales interrumpidos electivamente en la población china (Na et al., 2012).

Ambos miRNAs se encontraron sobreexpresados en la decidua de pacientes con abortos recurrentes. Sin embargo, su expresión en vellosidades no fue diferencial de los embarazos sin complicaciones de población china (Wang et al., 2016).

En muestras de placenta terminal de embarazos sin complicaciones se observó una expresión predominante de hsa-miR-1323 en células trofoblásticas vellosas, también se observó una expresión significativa en células del estroma vellosos y células endoteliales fetales (Kurashina et al., 2014).

2.6 Otras enfermedades

En la línea celular de cáncer de pulmón A549 con radio resistencia adquirida se encontró una firma de hsa-miR-1323 que exhibe un aumento de más de 5 veces en estas células que en aquellas que carecen de radio resistencia. En este estudio también se demostró la unión a la proteína cinasa, activada por el ADN, subunidad catalítica (PRKDC) 3'UTR, el cual este envuelto en la reparación del DNA. Con lo cual se muestra que este miRNA está envuelto en la modulación de radio resistencia (Li et al., 2015).

Experimentos moleculares revelaron que el RNA_LARP4 circular podría actuar como una esponja para hsa-miR-1323 y regular negativamente su expresión en el carcinoma de células escamosas del esófago. Además, se comprobó la unión de hsa-miR-1323 a PTEN, y que la expresión del PTEN fue regulada negativamente por hsa-miR-1323. Por lo que se esté miRNA se ve implicado en la modulación de la tumorigenesis del carcinoma de células escamosas del esófago mediante la vía PTEN/PI3K/AKT (Chen et al., 2020).

Existe una alta expresión de hsa-miR-1323 en tumor óseo de células gigantes en comparación con tejidos normales. Este miRNA puede regular las funciones biológicas de esta clase de tumor a

través de su influencia en la expresión del sustrato 2 del receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos (FRS2), lo cual fue reportado en este estudio (Jin et al., 2020).

El hsa-miR-1323 se regula a la baja en tumores y suero de pacientes con cáncer de mama. Una baja expresión de este miRNA fue asociada con metástasis del ganglio linfático y la etapa clínica. La proteína tumoral D52 (TPD52) es un objetivo directo de hsa-miR-1323 a través de la unión a su 3'-UTR, suprimiendo así la expresión del mRNA de TPD52 y de la proteína. La vía de señalización regulatoria hsa-miR-1323-TPD52 juega un papel vital en la regulación del crecimiento, migración e invasión de las células del cáncer de mama (Xu & Liu, 2020).

La alta expresión de hsa-miR-1323 fue correlacionada con una baja supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. La alta expresión este miRNA también es relacionada con el adenocarcinoma de pulmón, además promueve su migración a través de la inhibición de la expresión del Cbl proto-oncogén B (Cbl-b) (H. Zhao et al., 2020).

En perfiles de expresión de miRNAs en la línea celular de cáncer de hígado humano HepG2, la expresión de hsa-miR-1323, un miRNA involucrado en mecanismos de reparación de DNA, fue disminuida por la presencia de alérgenos II (ATX II), que puede estar presente en alimentos que han sido cultivados (Vejdovszky et al., 2017).

En muestras de tejido de pacientes con carcinoma hepatocelular se mostró una alta expresión hsa-miR-1323, además se demostró su rol en la proliferación, invasión y apoptosis de células de hepatocarcinoma mediante la regulación de la proteína tumoral p53 proteína nuclear inducible 1 TP53INP1 (Zhang et al., 2019).

La expresión de hsa-miR-516a-5p decreció en tumores de hepatocarcinoma celular debido a que Circ_0001955 funciona como una esponja para este miRNA, además se demostró que TRAF6 y MAPK11 forman parte de sus genes diana (Yao et al., 2019).

La expresión de hsa-miR-516a-5p se encontró disminuida en tejidos de cáncer de pulmón de células no pequeñas y se asocia con la edad, el estadio patológico y el tamaño del tumor, actuando como un factor pronóstico independiente de recurrencia tumoral. El grupo de histonas 3 H2A (HIST3H2A) se identificó como un objetivo directo de miR-516a-5p y mostró una correlación negativa con la expresión de miR-516a-5p en tejidos de NSCLC. Hsa-miR-516a-5p puede funcionar como un factor supresor de tumores en células de NSCLC al dirigirse a HIST3H2A y podría representar un indicador potencial de recurrencia tumoral en pacientes con NSCLC (Ye et al., 2019).

En tejidos de aneurisma de la aorta abdominal la expresión de hsa-miR-516a-5p fue más de tres veces mayor (Cheuk & Cheng, 2014).

La alta expresión de hsa-miR-516a-5p también ha sido reportada en muestras de líquido cefalorraquídeo de pacientes hemorragia subaracnoidea por aneurisma (Stylli et al., 2017)

3. Recursos bioinformáticos para el análisis funcional de blancos genéticos

3.1 Predicción de mRNA blancos

Con la finalidad de examinar los posibles genes objetivo de los miRNAs se emplearon tres diferentes bases de datos de predicción de objetivos de miRNAs, incluidas Targetscan, miRDB y miRWalk. Además, se utilizó miRTarBase, una base de datos de objetivos confirmados elaborada manualmente.

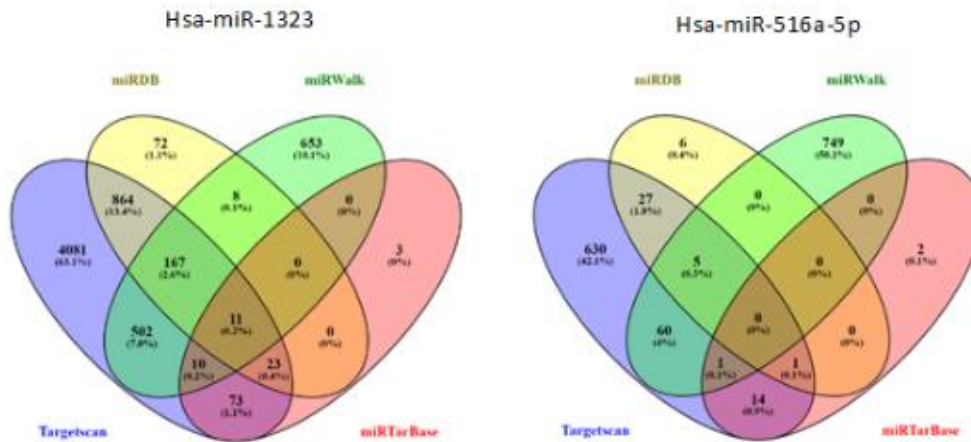


Fig.2 Diagrama de Venn que muestra el numero de objetivos predichos por TargetScan, miRWalk, miRDB y los confirmados en miRTarBase, así como el número de objetivos que comparten las bases de datos entre sí.

3.2 Enriquecimiento ontológico con Gene Ontology

Debido a que Targetscan a predicho mayor numero de objetivos confirmados por la base de datos miRTarBase se realizó un análisis ontológico con GO Ontology de los objetivos predichos por esta base de datos, además se realizó el mismo análisis con los blancos confirmados por miRTarBase.

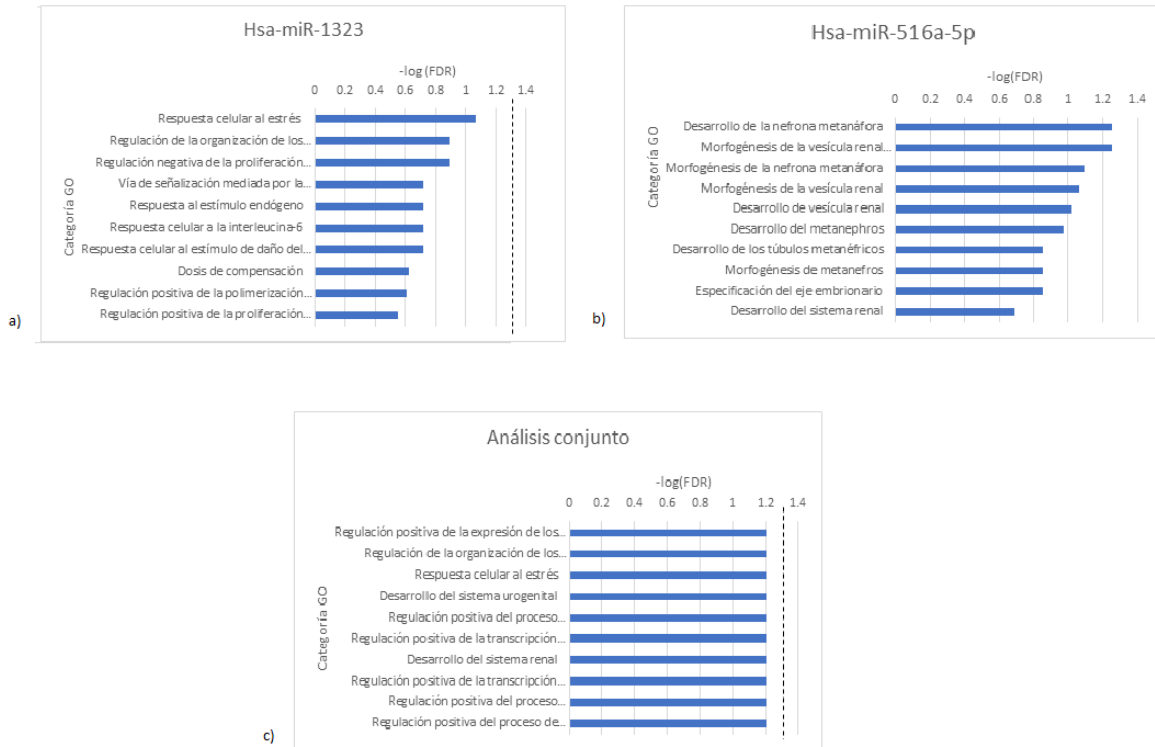


Fig.3 Análisis de enriquecimiento ontológico de los objetivos predichos por TargetScan a) Análisis de enriquecimiento de términos de GO entre familias de genes con los coeficientes de correlación parcial positiva más significativos para hsa-mir-1323. b) Análisis de enriquecimiento de términos de GO entre familias de genes con los coeficientes de correlación parcial positiva más significativos para hsa-mir-516a-5p. c) Análisis de enriquecimiento de términos de GO entre familias de genes con los coeficientes de correlación parcial positiva más significativos para ambos miRNAs. Los umbrales de significación corregidos por Benjamini–Hochberg se indican con una línea discontinua.

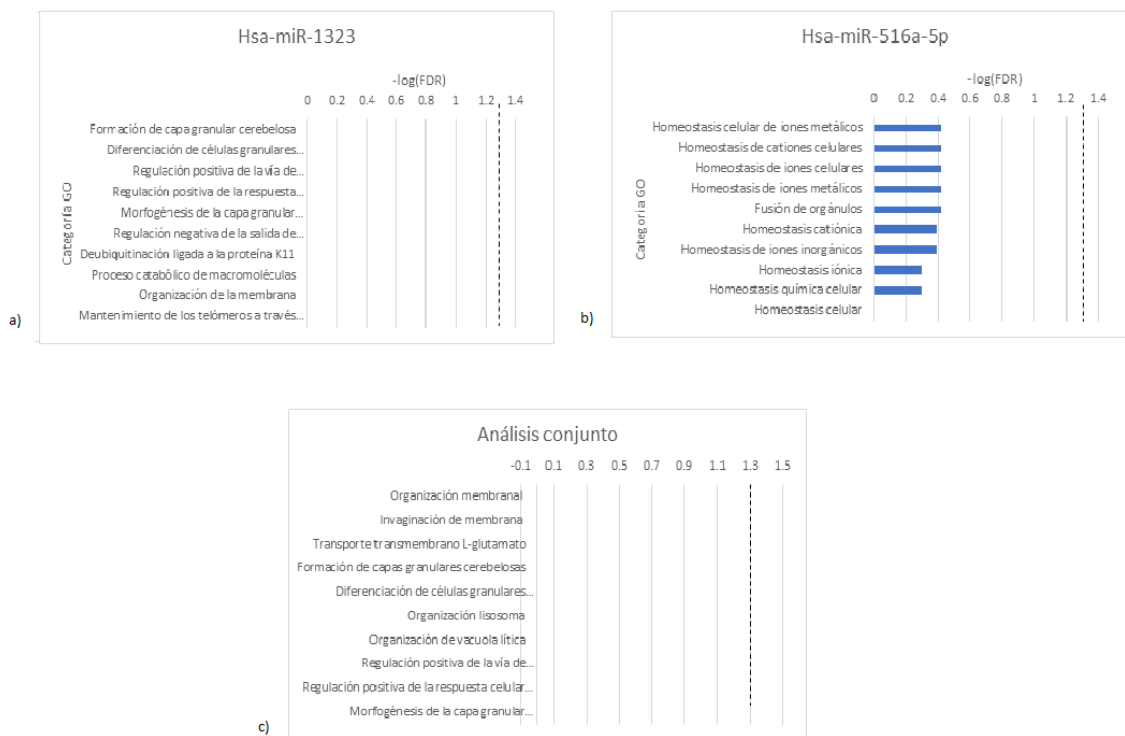


Fig.4 Análisis de enriquecimiento ontológico de los objetivos confirmados en la base de datos miRTarBase. a) Análisis de enriquecimiento de términos de GO entre familias de genes con los coeficientes de correlación parcial positiva más significativos para Hsa-mir-1323. b) Análisis de enriquecimiento de términos de GO entre familias de genes con los coeficientes de correlación parcial positiva más significativos para Hsa-mir-516a-5p. c) Análisis de enriquecimiento de términos de GO entre familias de genes con los coeficientes de correlación parcial positiva más significativos para ambos miRNAs. Los umbrales de significación corregidos por Benjamini–Hochberg se indican con una línea discontinua.

Discusión

En este estudio se realizó una búsqueda de artículos científicos y se emplearon medios bioinformáticos para saber acerca de la participación de Hsa-miR-516a-5p y Hsa-miR-1323 en las complicaciones hipertensivas perinatales. Sin embargo, su rol en estos padecimientos ha sido poco explorado, pero han sido mencionados en trabajos que tratan temas relacionados como lo son la restricción del crecimiento fetal, diabetes mellitus gestacional, embarazo molar y abortos espontáneos recurrentes.

Esto respalda el consenso de que el C19MC alberga una porción de significativa de los miRNAs que se ven involucrados en el desarrollo del embarazo y que la regulación de estos juega un rol central en la biología de los trofoblastos.

Aunque actualmente no se conoce bien como se regula la expresión de los miRNAs del C19MC, Miura et. al identificaron que la regulación al alza de los miRNAs del C19MC en muestras de plasma materno se produjo como consecuencia y no antes de la aparición de la preeclampsia.

El rol de estos miRNAs está estudiado de manera más amplia en diferentes tipos de cáncer, en la mayoría de los casos están implicados en la regulación de su proliferación, aunque cabe resaltar que su expresión al alta o a la baja difiere según el caso. Sin embargo, los objetivos de los miRNAs no han sido comprobados en organismos modelo adecuados ya que la mayoría es en líneas celulares cancerígenas que no tienen los mismos niveles de expresión que los trofoblastos. Con lo cual estos miRNAs pueden estar relacionados con la proliferación, migración e invasión de los trofoblastos. Esta característica se observa también en otros miRNAs del C19MC tales como Hsa-miR-515-5p, Hsa-miR-519d-3p, Hsa-miR-520g, Hsa-miR-517a/b y Hsa-miR-520c-3p (Malnou et al., 2019).

El Hsa-miR-516a-5p se ha mencionado especialmente en artículos con que tratan complicaciones por aneurisma, esto sugiere que este miRNA puede estar involucrado en la remodelación de las arterias uterinas, sin embargo, los objetivos para el miRNA sugeridos en estos artículos están basados solo en predicciones bioinformáticas o salen de bases de datos.

Las bases de datos (TargetScan, miRWalk, miRDB y miRTarBase) mostraron una gran diferencia entre el número de objetivos predichos para cada uno de los miRNAs, así como un escaso número de objetivos compartidos. Se ha demostrado que las relaciones señal-ruido en este tipo de plataformas no permite identificar de manera confiable los objetivos de miRNAs (Fridrich et al., 2019).

En cuanto a los blancos confirmados por la base de datos miRTarBase cabe resaltar que la mayoría de los blancos confirmados es por técnicas como western blot en las cuales solo se comprueba la unión de los miRNAs y los transcritos de los genes. Mientras que en los organismos modelo, estos informes son muchas veces fiables debido a la capacidad de confirmación experimental, en los organismos no modelo la regulación putativa de los procesos basada en miARN se basa principalmente en la predicción del objetivo únicamente (Fridrich et al., 2019).

El análisis bioinformático no muestra categorías ontológicas enriquecidas en cuanto a objetivos predichos y confirmados lo cual coincide con lo comprobado por Fridrich et al. que demostraron que los análisis de enriquecimiento de GO, que a menudo se realizan en objetivos no validados experimentalmente, probablemente no tengan sentido y no deberían acoplarse a la predicción de objetivos.

Conclusión

En su mayoría, la participación de Hsa-miR-1323 y Hsa-miR-516a-5p en el embarazo se observa como parte del conjunto de miRNAs del C19MC. Podemos resaltar la actividad de Hsa-miR-1323 en la regulación de diversos tipos de cáncer y el posible vinculamiento de estas características con los trofoblastos. Además de la posible participación de Hsa-miR-516a-5p con la remodelación de las arterias espirales. Será importante que en futuras investigaciones se determinen las vías específicas en las que están involucrados estos miRNAs y como la alteración de su expresión contribuye a las complicaciones hipertensivas perinatales, para poder encontrar un o un grupo de miRNAs que sirvan como biomarcadores para estos padecimientos.

REFERENCIAS

- ACOG. (2020). ACOG Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetrician Gynecologists. Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, 135(6), e237–e260.
- Afanasyeva, E. A., Hotz-Wagenblatt, A., Glatting, K. H., & Westermann, F. (2008). New miRNAs cloned from neuroblastoma. *BMC Genomics*, 9, 3–9. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-9-52>
- Agrawal, A., & Wenger, N. K. (2020). Hypertension During Pregnancy. *Current Hypertension Reports*, 22(9). <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01070-0>
- Bentwich, I., Avniel, A., Karov, Y., Aharonov, R., Gilad, S., Barad, O., Barzilai, A., Einat, P., Einav, U., Meiri, E., Sharon, E., Spector, Y., & Bentwich, Z. (2005). Identification of hundreds of conserved and nonconserved human microRNAs. *Nature Genetics*, 37(7), 766–770. <https://doi.org/10.1038/ng1590>
- Berezikov, E., Van Tetering, G., Verheul, M., Van De Belt, J., Van Laake, L., Vos, J., Verloop, R., Van De Wetering, M., Guryev, V., Takada, S., Van Zonneveld, A. J., Mano, H., Plasterk, R., & Cuppen, E. (2006). Many novel mammalian microRNA candidates identified by extensive cloning and RAKE analysis. *Genome Research*, 16(10), 1289–1298. <https://doi.org/10.1101/gr.5159906>
- Braunthal, S., & Brateanu, A. (2019). Hypertension in pregnancy: Pathophysiology and treatment. *SAGE Open Medicine*, 7, 205031211984370. <https://doi.org/10.1177/2050312119843700>
- Brown, M. A., Magee, L. A., Kenny, L. C., Karumanchi, S. A., McCarthy, F. P., Saito, S., Hall, D. R., Warren, C. E., Adoyi, G., & Ishaku, S. (2018). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. In *Pregnancy Hypertension* (Vol. 13, Issue xxxx, pp. 291–310). <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.05.004>
- Burton, G. J., Redman, C. W., Roberts, J. M., & Moffett, A. (2019). Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *The BMJ*, 366, 1–15. <https://doi.org/10.1136/bmj.l2381>
- Cai, M., Kolluru, G. K., & Ahmed, A. (2017). Small Molecule, Big Prospects: MicroRNA in Pregnancy and Its Complications. *Journal of Pregnancy*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/6972732>
- Chen, Z., Yao, N., Gu, H., Song, Y., Ye, Z., Li, L., Lu, P., & Shao, Q. (2020). Circular RNA_LARP4 Sponges miR-1323 and Hampers Progression of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Through Modulating PTEN/PI3K/AKT Pathway. *Digestive Diseases and Sciences*, 65(8), 2272–2283. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05973-0>
- Cheuk, B. L. Y., & Cheng, S. W. K. (2014). Identification and characterization of microRNAs in vascular smooth muscle cells from patients with abdominal aortic aneurysms. *Journal of Vascular Surgery*, 59(1), 202–209. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.02.244>
- Cretoi, D., Xu, J., Xiao, J., Suci, N., & Cretoi, S. M. (2016). Circulating MicroRNAs as Potential Molecular Biomarkers in Pathophysiological Evolution of Pregnancy. In *Disease Markers* (Vol. 2016, pp. 1–7). Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2016/3851054>
- De Jesús-García, A., Valeria Jimenez-Baez, M., Guadalupe González-Ortiz, D., De La Cruz-Toledo, P., Sandoval-Jurado, L., & Kuc-Peña, L. M. (2018). Características clínicas, epidemiológicas y

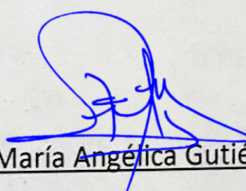
- riesgo obstétrico de pacientes con preeclampsia-eclampsia Clinical, epidemiological and obstetric risk characteristics of patients with preeclampsia-eclampsia. *Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc*, 26(4), 256–262.
- Foo, L., Tay, J., Lees, C. C., McEniery, C. M., & Wilkinson, I. B. (2015). Hypertension in Pregnancy: Natural History and Treatment Options. *Current Hypertension Reports*, 17(5).
<https://doi.org/10.1007/s11906-015-0545-1>
- Fridrich, A., Hazan, Y., & Moran, Y. (2019). Too Many False Targets for MicroRNAs: Challenges and Pitfalls in Prediction of miRNA Targets and Their Gene Ontology in Model and Non-model Organisms. *BioEssays*, 41(4), 1–11. <https://doi.org/10.1002/bies.201800169>
- Fu, G., Brkić, J., Hayder, H., & Peng, C. (2013). MicroRNAs in human placental development and pregnancy complications. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(3), 5519–5544.
<https://doi.org/10.3390/ijms14035519>
- Gebert, L. F. R., & MacRae, I. J. (2019). Regulation of microRNA function in animals. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 20(1), 21–37. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0045-7>
- Gillet, V., Ouellet, A., Stepanov, Y., Rodosthenous, R. S., Croft, E. K., Brennan, K., Abdelouahab, N., Baccarelli, A., & Takser, L. (2019). MiRNA Profiles in Extracellular Vesicles from Serum Early in Pregnancies Complicated by Gestational Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 104(11), 5157–5169. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02693>
- Higashijima, A., Miura, K., Mishima, H., Kinoshita, A., Jo, O., Abe, S., Hasegawa, Y., Miura, S., Yamasaki, K., Yoshida, A., Yoshiura, K. ichiro, & Masuzaki, H. (2013). Characterization of placenta-specific microRNAs in fetal growth restriction pregnancy. *Prenatal Diagnosis*, 33(3), 214–222. <https://doi.org/10.1002/pd.4045>
- Instituto Mexicano del Seguro Social. (2017). GPC. Detección, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hipertensivas del embarazo. *Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 63.
<http://www.imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc%0Ahttp://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html#>
- Jin, Y., Zhang, J., Zhu, H., Fan, G., & Zhou, G. (2020). Expression profiles of miRNAs in giant cell tumor of bone showed miR-187-5p and miR-1323 can regulate biological functions through inhibiting FRS2. *Cancer Medicine*, October 2019, 1–11. <https://doi.org/10.1002/cam4.2853>
- Kamrani, A., Alipourfard, I., & Mehdi, H. A. (2019). *The role of epigenetic changes in preeclampsia*. *April*, 1–13. <https://doi.org/10.1002/biof.1542>
- Kozomara, A., Birgaoanu, M., & Griffiths-Jones, S. (2019). MiRBase: From microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D155–D162. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1141>
- Kurashina, R., Kikuchi, K., Iwaki, J., Yoshitake, H., Takeshita, T., & Takizawa, T. (2014). Placenta-specific miRNA (miR-512-3p) targets PPP3R1 encoding the calcineurin B regulatory subunit in BeWo cells. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 40(3), 650–660.
<https://doi.org/10.1111/jog.12217>
- Landgraf, P., Rusu, M., Sheridan, R., Sewer, A., Iovino, N., Aravin, A., Pfeffer, S., Rice, A., Kamphorst, A. O., Landthaler, M., Lin, C., Socci, N. D., Hermida, L., Fulci, V., Chiaretti, S., Foà, R., Schliwka, J., Fuchs, U., Novosel, A., ... Tuschl, T. (2007). A Mammalian microRNA

- Expression Atlas Based on Small RNA Library Sequencing. *Cell*, 129(7), 1401–1414.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.04.040>
- Li, Y., Han, W., Ni, T. T., Lu, L., Huang, M., Zhang, Y., Cao, H., Zhang, H. Q., Luo, W., & Li, H. (2015). Knockdown of microRNA-1323 restores sensitivity to radiation by suppression of PRKDC activity in radiation-resistant lung cancer cells. *Oncology Reports*, 33(6), 2821–2828.
<https://doi.org/10.3892/or.2015.3884>
- Lycoudi, A., Mavreli, D., Mavrou, A., Papantoniou, N., & Kolialexi, A. (2015). MIRNAs in pregnancy-related complications. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 15(8), 999–1010.
<https://doi.org/10.1586/14737159.2015.1053468>
- Malnou, E. C., Umlauf, D., Mouysset, M., & Cavaillé, J. (2019). Imprinted microRNA gene clusters in the evolution, development, and functions of mammalian placenta. *Frontiers in Genetics*, 10(JAN), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00706>
- McGeary, S. E., Lin, K. S., Shi, C. Y., Pham, T. M., Bisaria, N., Kelley, G. M., & Bartel, D. P. (2019). The biochemical basis of microRNA targeting efficacy. *Science*, 366(6472), 1–20.
<https://doi.org/10.1126/science.aav1741>
- Melamed, N., Ray, J. G., Hladunewich, M., Cox, B., & Kingdom, J. C. (2014). Gestational Hypertension and Preeclampsia: Are They the Same Disease? *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 36(7), 642–647. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30545-4](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30545-4)
- Miura, K., Higashijima, A., Murakami, Y., Tsukamoto, O., Hasegawa, Y., Abe, S., Fuchi, N., Miura, S., Kaneuchi, M., & Masuzaki, H. (2015). Circulating chromosome 19 miRNA cluster microRNAs in pregnant women with severe pre-eclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 41(10), 1526–1532. <https://doi.org/10.1111/jog.12749>
- Mol, B. W. J., Roberts, C. T., Thangaratnam, S., Magee, L. A., De Groot, C. J. M., & Hofmeyr, G. J. (2016a). Pre-eclampsia. *The Lancet*, 387(10022), 999–1011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00070-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00070-7)
- Mol, B. W. J., Roberts, C. T., Thangaratnam, S., Magee, L. A., De Groot, C. J. M., & Hofmeyr, G. J. (2016b). Pre-eclampsia. *The Lancet*, 387(10022), 999–1011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00070-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00070-7)
- Morales-Prieto, D. M., Ospina-Prieto, S., Chaiwangyen, W., Schoenleben, M., & Markert, U. R. (2013). Pregnancy-associated miRNA-clusters. *Journal of Reproductive Immunology*, 97(1), 51–61. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2012.11.001>
- Mori, M. A., Ludwig, R. G., Garcia-Martin, R., Brandão, B. B., & Kahn, C. R. (2019). Extracellular miRNAs: From Biomarkers to Mediators of Physiology and Disease. *Cell Metabolism*, 30(4), 656–673. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.07.011>
- Mouillet, J. F., Ouyang, Y., Coyne, C. B., & Sadovsky, Y. (2015). MicroRNAs in placental health and disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213(4), S163–S172.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.057>
- Murphy, M. S. Q., Tayade, C., & Smith, G. N. (2017). Maternal Circulating microRNAs and Pre-Eclampsia: Challenges for Diagnostic Potential. *Molecular Diagnosis and Therapy*, 21(1), 23–30. <https://doi.org/10.1007/s40291-016-0233-0>

- Na, Q., Wang, D., & Song, W. (2012). Underexpression of 4 placenta-associated MicroRNAs in complete hydatidiform moles. *International Journal of Gynecological Cancer*, 22(6), 1075–1080. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182574439>
- Ouyang, Y., Mouillet, J. F., Coyne, C. B., & Sadovsky, Y. (2014). Review: Placenta-specific microRNAs in exosomes - Good things come in nano-packages. *Placenta*, 35(SUPPL), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2013.11.002>
- Phipps, E. A., Thadhani, R., Benzing, T., & Karumanchi, S. A. (2019). Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nature Reviews Nephrology*, 15(5), 275–289. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6>
- Rana, S., Lemoine, E., Granger, J., & Karumanchi, S. A. (2019). Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circulation Research*, 124(7), 1094–1112. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276>
- Saliminejad, K., Khorram Khorshid, H. R., Soleymani Fard, S., & Ghaffari, S. H. (2019). An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods. *Journal of Cellular Physiology*, 234(5), 5451–5465. <https://doi.org/10.1002/jcp.27486>
- Shen, M., Smith, G. N., Rodger, M., White, R. R., Walker, M. C., & Wen, S. W. (2017). Comparison of risk factors and outcomes of gestational hypertension and pre-eclampsia. *PLoS ONE*, 12(4), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175914>
- Stylli, S. S., Adamides, A. A., Koldej, R. M., Luwor, R. B., Ritchie, D. S., Ziogas, J., & Kaye, A. H. (2017). miRNA expression profiling of cerebrospinal fluid in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, 126(4), 1131–1139. <https://doi.org/10.3171/2016.1.JNS151454>
- Sutton, A. L. M., Harper, L. M., & Tita, A. T. N. (2018). Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 45(2), 333–347. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.01.012>
- Vejdovszky, K., Sack, M., Jarolim, K., Aichinger, G., Somoza, M. M., & Marko, D. (2017). In vitro combinatory effects of the *Alternaria* mycotoxins alternariol and altertoxin II and potentially involved miRNAs. *Toxicology Letters*, 267, 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.12.011>
- Vest, A. R., & Cho, L. S. (2014). Hypertension in pregnancy. *Current Atherosclerosis Reports*, 16(3). <https://doi.org/10.1007/s11883-013-0395-8>
- Wang, J. mei, Gu, Y., Zhang, Y., Yang, Q., Zhang, X., Yin, L., & Wang, J. (2016). Deep-sequencing identification of differentially expressed miRNAs in decidua and villus of recurrent miscarriage patients. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 293(5), 1125–1135. <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4038-5>
- World Health Organization. (2020). *Calcium supplementation before pregnancy for the prevention of pre-eclampsia and its complications*.
- Xu, Y., & Liu, M. (2020). MicroRNA-1323 downregulation promotes migration and invasion of breast cancer cells by targeting tumour protein D52. *Journal of Biochemistry*, 168(1), 83–91. <https://doi.org/10.1093/jb/mvaa035>

- Yang, H., Ma, Q., Wang, Y., & Tang, Z. (2020). Clinical application of exosomes and circulating microRNAs in the diagnosis of pregnancy complications and foetal abnormalities. In *Journal of Translational Medicine* (Vol. 18, Issue 1, pp. 1–9). BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02227-w>
- Yao, Z., Xu, R., Yuan, L., Xu, M., Zhuang, H., Li, Y., Zhang, Y., & Lin, N. (2019). Circ_0001955 facilitates hepatocellular carcinoma (HCC) tumorigenesis by sponging miR-516a-5p to release TRAF6 and MAPK11. *Cell Death and Disease*, 10(12). <https://doi.org/10.1038/s41419-019-2176-y>
- Ye, X. Y., Xu, L., Lu, S., & Chen, Z. W. (2019). Mir-516a-5p inhibits the proliferation of non-small cell lung cancer by targeting hist3h2a. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 33. <https://doi.org/10.1177/2058738419841481>
- Zhang, F., Yang, C., Xing, Z., Liu, P., Zhang, B., Ma, X., Huang, L., & Zhuang, L. (2019). LncRNA GAS5-mediated miR-1323 promotes tumor progression by targeting TP53INP1 in hepatocellular carcinoma. *OncoTargets and Therapy*, 12, 4013–4023. <https://doi.org/10.2147/OTT.S209439>
- Zhao, C., Sun, X., & Li, L. (2019). Biogenesis and function of extracellular miRNAs. *ExRNA*, 1(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s41544-019-0039-4>
- Zhao, H., Zheng, C., Wang, Y., Hou, K., Yang, X., Cheng, Y., Che, X., Xie, S., Wang, S., Zhang, T., Kang, J., Liu, Y., Pan, D., Qu, X., Hu, X., & Fan, Y. (2020). miR-1323 Promotes Cell Migration in Lung Adenocarcinoma by Targeting Cbl-b and Is an Early Prognostic Biomarker. *Frontiers in Oncology*, 10(February), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00181>

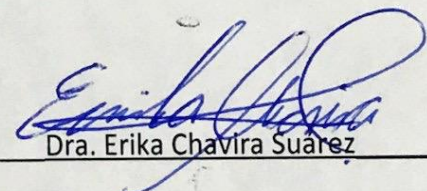
Vo. Bo. de los asesores


Dra. María Angélica Gutiérrez Nava

Nombre y firma del asesor interno

Cargo: Profesor Investigador Titular C

No. económico: 34568


Dra. Erika Chavira Suárez

Nombre y firma del asesor externo

Cargo: Técnico Académico T.C. "B"

No. de cédula profesional: 7501784