



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**EXPRESIÓN DEL ARN NO CODIFICANTE DE PLAQUETAS EN LAS
ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIADO EN
TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTOR: JOSÉ IGNACIO CÁCERES REYES
PROFESOR GUÍA: MARCELO ALARCÓN LOZANO TM. PhD.**

**TALCA-CHILE
Año 2020**

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2021

Esta revisión se la dedico a mi ángel de la guarda, a mi mamita querida, que siempre soñó con verme dar este enorme paso, pero el destino ingrato no lo permitió, pero sé que desde el cielo debes estar orgullosa, muchas gracias por todo mamita.

AGRADECIMIENTOS

Estos dos años realizando esta revisión, han pasado un centenar de cosas, desde una crisis social hasta una pandemia, pero aun así gracias a muchas personas pude realizar y dar término a esta revisión. Primero que nada, agradecerle a mi profesor guía Don Marcelo Alarcón Lozano TM. PhD. por la gran disposición al momento de resolver dudas, además por la paciencia para explicar un tema bastante complejo y por la preocupación de todos sus estudiantes, en estos complejos momentos.

Por otro lado, agradecerle Angela mi novia que siempre me dio ánimo para seguir adelante, para que no bajara los brazos, pues en más de una vez me vi sobrepasado, pero ahí estaba ella, en los momentos feliz y triste, apoyándome incondicionalmente siendo un pilar fundamental en mi vida, también agradecer a mi padre que siempre ha estado a mi lado para aconsejarme y decirme que nada es imposible, a mi suegra que se convirtió en mi segunda madre, a mi hermano y mis amigos que de alguna manera siempre me apoyaron, por esto y mucho más solo puede decir muchas gracias.

I. Índice de contenidos

IV. INTRODUCCIÓN	1
V. OBJETIVOS	3
OBJETIVO GENERAL.....	3
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
VI. Metodología de búsqueda.....	3
VII. MARCO TEÓRICO	4
1. Enfermedades Neurodegenerativas (EN)	4
1.1 Enfermedad de Alzheimer	4
1.1.1 Epidemiología	5
1.1.2 Características de la EA.....	6
1.1.2.1 Depósitos de péptido beta amiloide (β A)	6
1.1.2.2 Hiperfosforilación de proteína Tau	7
1.1.2.3 ARN no Codificantes (ARNnc)	8
1.2 Enfermedad de Parkinson (EP).....	9
1.2.1 Epidemiología	9
1.2.2 Características de la EP.....	10
1.2.2.1 Mutaciones genéticas	11
1.2.2.2 ARN no Codificantes	12
1.3 Enfermedad de Huntington (EH).....	13
1.3.1 Epidemiología	13
1.3.2 Características de la enfermedad.....	14
1.3.2.1 Mutación genética	15
1.3.2.2 ARN no codificantes	17
1.4 Esclerosis Lateral Amiotrófica	17
1.4.1 Epidemiología	17
1.4.2 Características de la ELA.....	19
1.4.2.1 Mutaciones Genéticas.....	20
1.4.2.2 ARN no Codificantes	21
2. Plaquetas	24
2.1 Generalidades	24
2.2 Síntesis plaquetaria	25
2.2.1 Megacariopoyesis	25

2.2.2 Trombopoyesis	27
2.3 Transcriptoma plaquetario.....	28
2.4 Estructura plaquetaria.....	29
2.5 Función plaquetaria.....	31
2.5.1 Adhesión plaquetaria	32
2.5.2 Secreción.....	32
2.5.3 Agregación	32
2.6 Micropartículas plaquetarias	33
3. ARN no Codificantes.....	35
3.1 miRs	36
3.1.1 Biosíntesis de miRs	36
3.1.2 Función de los miRs	38
3.2 ARNInc.....	40
3.2.1 Biosíntesis de ARNInc.....	40
3.2.2 Función de ARNInc	41
3.3 ARNcirc.....	42
3.3.1 Biosíntesis de ARNcirc.....	42
3.3.2 Función del ARNcirc.....	44
4. ARNnc plaquetario en las EN.....	46
4.1 miRs plaquetario en las EN	46
4.1.1. miRs plaquetarios en la EA.....	48
4.1.1.1 miR-26b.....	48
4.1.1.2 miR-146a-5p.....	49
4.1.1.3 miR-107	49
4.1.1.4 miR-101	50
4.1.2 miRs plaquetarios en la EP	51
4.1.2.1 miR-34.....	51
4.1.2.2 miR-155.....	51
4.1.2.3 miR-133b.....	52
4.1.3 miR plaquetario en EH	53
4.1.3.1 miR-22.....	53
4.1.4 miR plaquetario en ELA	53
4.1.4.1 miR-155	53
4.1.4.2 miR-23.....	54

4.2 ARNlnc plaquetario en las EN	55
4.2.1 ARNlnc en EA	57
4.2.1.1 BACE1-AS	57
4.2.1.2 MIAT	57
4.2.2 ARNlnc en Parkinson	58
4.2.2.1 HOTAIR	58
4.2.2.2 MALAT1	58
4.3 ARNcirc plaquetario en las EN	59
4.3.1 ARNcirc en EA	59
4.3.1.1 circHDAC9	59
4.3.2 ARNcirc en ELA	60
4.3.2.1 PICALM	60
4.4 Propuesta	60
VIII. Conclusiones	62
IX. REFERENCIAS	63

II. Índice de Tablas y Figuras

Figura 1. Principales tipos de demencia en Chile.....	6
Figura 2.. Características Histopatológicas de EA.	7
Figura 3. Microfotografía de ovillos neurofibrilares.	8
Figura 4. Prevalencia y mortalidad de la enfermedad de Parkinson.....	10
Figura 5. Patología de la enfermedad de Parkinson.....	11
Figura 6. Comparación de gen de Huntington y gen sin la enfermedad.....	16
Figura 7. Aumento proyectado en el número de personas con ELA de 2015 a 2040.....	19
Tabla 1 Resumen enfermedades neurodegenerativas.....	22
Figura 8. Biogénesis de los megacariocitos y las plaquetas en la medula ósea.	26
Figura 9. Comparación de los mirARN de plaquetas y megacariocitos.	28
Figura 10. Función plaquetaria. A.	31
Figura 11. Microscopía electrónica de transmisión de plaquetas y MP.	34
Figura 12. Esquematización de los tipos de ARN.	36
Figura 13. biosíntesis de los miRs.	38
Figura 14. Esquematización de la acción del miRs sobre el ARNm.	39
Figura 15. Representación de la biogénesis de ARNlnc.....	41
Figura 16 Biogénesis de ARNcirc.	44
Figura 17. Distribución de las 15 familias de miRs más abundante de plaquetas humanas.47	
Figura 18. Secreción de miRs por activación plaquetaria.....	48
Figura 19. Comparación de expresión de miR-107 en cerebros con EA y controles.....	50
Tabla 2. ARNlnc plaquetarios y su expresión en distintas patologías.....	56
Figura 20. Resumen de la función de los ARNnc en las EN.	61

III. Resumen

Las enfermedades neurodegenerativas (EN) son unas de las patologías con mayor prevalencia y mortalidad a nivel mundial, siendo las más importantes, EA, EP, EH Y ELA. Los desencadenantes de estas enfermedades son variados, donde el principal factor de riesgo es el envejecimiento, siendo un proceso natural de los seres vivos, pero este conlleva a desregulaciones de varias vías, como el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la autofagia y la neuroinflamación, provocando a que se generen alteraciones genéticas, que se incrementan si le sumamos el factor de la herencia, por lo que aquí serán claves los ARNnc, ya que son fuertes reguladores de la expresión génica a nivel fisiológico y también se les atribuye su rol patológico en las EN. Con las herramientas de secuenciación se ha podido vislumbrar que los ARNnc se expresan en muchos tejidos, siendo las plaquetas una de las fuentes más grande del organismo, donde a través de la activación de estas y otros mecanismo que aún no se tienen del todo claro, aumentan o disminuyen la expresión de esto en distintas enfermedades. Los ARNnc se dividen en dos grandes grupos, los ARNlnc y los ARNcnc, esto dependiendo de la longitud de nucleótidos en su estructura, pero en esta revisión se describirá a los miRs, ARNlnc y ARNcirc, descrito en muchos estudios, donde su expresión ya sea a la baja o al alza desencadena o agudiza las diferentes EN, lo que ayudara a comprenderlas mejor su participación a nivel genético, para poder ocuparlos como posibles biomarcadores o medidas terapéuticas de enfermedades que hasta el día de hoy no tienen cura.

Palabras claves: Enfermedades neurodegenerativa, Plaquetas, miRs, ARNlnc y ARNcirc.

IV. INTRODUCCIÓN

Desde hace muchos años las enfermedades neurodegenerativas (END) han sido el dolor de cabeza para la mayoría de la comunidad científica, todo esto debido a que a lo poco que se conoce sobre sus causas, convirtiéndolas en enfermedades difíciles de tratar y este se vuelve muy prolongado, si a esto se le suma que las expectativas de vida en la población son bajas, estos tipos de enfermedades vienen a formar parte de las mayores causas de muerte a nivel mundial.

Una de las definiciones más conocidas de las enfermedades neurodegenerativa, son aquellas patologías, hereditarias o adquiridas, en las que se origina una disfunción progresiva del Sistema Nervioso Central (SNC). Según con el National Institute of Neurological Disorder and Stroke Study (NINDSS) hay más de 600 patologías relacionadas a esta disfunción del SNC, pero dentro de las enfermedades neurodegenerativas, encontramos varios tipos, pero las que tienen mayor prevalencia son la enfermedad de Alzheimer, enfermedad Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad Huntington (1).

Hoy en día gracias a los avances de genética molecular se ha podido entregar más herramientas para la investigación de las enfermedades neurodegenerativas. Entre los 35.000 genes de genoma humano, muchos de ellos van a codificar proteínas expresadas solamente en el sistema nervioso. También, muchos genes van a codificar proteínas que se expresan, con diferentes grados, en distintos tipos de neuronas. De esta manera, ciertas poblaciones neuronales van a ser especialmente vulnerables a los cambios originados por variaciones genéticas por factores ambientales o por la combinación de ambos. En células de larga vida, como las neuronas, una pequeña perturbación puede eventualmente ser importante y tener consecuencias considerables (2).

Por otro lado, se ha visto que existe las plaquetas juegan un rol fundamental en las expresiones de un sinnúmero de proteínas, siendo que las plaquetas han sido definidas como un

fragmento de células, cuyo propósito es formar coágulos en la sangre para cerrar las heridas y evitar las hemorragias. Ellas son producidas en la médula ósea, al ser un fragmento que no posee material genético y no posee la maquinaria necesaria para la síntesis como es que esto ocurre, aquí entra como protagonista el ARN no codificante. Donde existen varias clases de moléculas de ARN, que no codifican proteínas, son conocidos como ARN no codificantes (ncRNAs), los cuales tienen como función modular la expresión génica a través de varios mecanismos, siendo fundamentales en la regulación de varios sistemas. Se describe que los ncRNAs están en mayor cantidad en el sistema nervioso, donde su expresión es clave en los procesos de desarrollo y función del cerebro de los seres humanos y su alteración se han descrito que están relacionada con las enfermedades neurodegenerativas.

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Explicar la relación del ARN no codificante plaquetario en las enfermedades neurodegenerativas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Indicar la relevancia de los ARN no codificante plaquetario en las enfermedades de Alzheimer, Parkinson, Huntington y Esclerosis Lateral Amiotrófica
- 2) Explicar el avance actual sobre los nuevos mecanismos patológico del ARN no codificante plaquetario en la neurodegeneración.

VI. Metodología de búsqueda

Se realizó una revisión bibliográfica con la información relacionada con las Enfermedades neurodegenerativas y ARN no codificantes plaquetarios. Donde se consultó 3 bases de datos principalmente, Scopus, Web of Science y PubMed. Ejemplos de búsquedas fueron: ncRNA OR miR OR lncRNA OR circRNA AND platelet OR expression in platelet AND neurodegenerative diseases, para posteriormente seleccionar las publicaciones dependiendo del año y relevancia en la revisión.

VII. MARCO TEÓRICO

1. Enfermedades Neurodegenerativas (EN)

En estos últimos años las EN se han convertido en las causas más comunes de morbilidad, mortalidad y alto deterioro cognitivos en las personas que las padecen (3), esto ocasionado por el incremento de la expectativa de vida, elevando enormemente la incidencia de las EN, pues al tener más edad se ve expuesto por un tiempo más extenso a distintos elementos que pueden ser perjudiciales para la salud, como son mala alimentación, tabaquismo, radiación, por nombrar algunos (4). Por lo mismo es de vital importancia encontrar las causas que desencadenan a nivel biológico molecular y sus posibles tratamientos.

Como menciona el autor Jiménez M. y cols las EN se definen como “pérdida selectiva y simétrica de las neuronas motoras, sensoriales o de los sistemas cognitivos, con manifestación crónica progresiva, presentando un cuadro clínico variado que va desde la pérdida de las funciones motrices hasta la pérdida total de las funciones cognitivas, provocando demencia grave” (5). Por lo mismo de acuerdo con el grupo neuronal involucrado serán las manifestaciones clínicas que se presenten. Las EN se manifiestan por diversos síndromes, por lo que en esta revisión nos enfocaremos en la enfermedad de Alzheimer, enfermedad Parkinson, Esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad Huntington debido a sus grandes prevalencias a nivel mundial.

1.1 Enfermedad de Alzheimer

La patología fue descrita por primera vez en 1906 por el psiquiatra alemán Alois Alzheimer, convirtiéndose en uno de los trastornos más graves que afectan a la población que ya tiene una edad avanzada y siendo esta misma causa uno de los principales factores de riesgo. Al progresar esta enfermedad, conlleva comúnmente a la demencia, provocando una disminución continua de las habilidades de pensamiento, comportamiento y sociales que altera la capacidad de una persona para funcionar de manera independiente (6).

1.1.1 Epidemiología

Como se mencionó, el envejecimiento es un factor determinante en las EN, en el que la mayoría de la población mundial de este grupo etario ha ido al aumento, donde tanto la Organización de las Naciones Unidas (ONU) y el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) proyectan que en el mundo se eleve 420 millones a mil millones para el 2030 (7). Actualmente se estima que 36,5 millones de personas en el mundo están afectadas por la demencia y más de la mitad de los casos son por EA, teniendo una incidencia cada año de alrededor de 5 a 7 millones de casos nuevos en la población mundial (8). Pero para 2050, se espera que ocurra un nuevo caso de EA cada 33 segundos lo que resulta en casi 1 millón de nuevos casos por año, llegando a una prevalencia entre 11 y 16 millones (9). En proyecciones que tiene Estados Unidos para el año 2050, se cree que habrán 13,8 millones de personas diagnosticadas con demencia y siendo principalmente EA, lo que causa bastante preocupación, debido a que el 2013, hubo 84.767 muertes por EA registradas en certificados de defunción oficiales, lo que convierte a EA en la sexta causa principal de muerte en los Estados Unidos (8).

Ubicándonos ahora en América Latina, países como Brasil se calculó una tasa de demencia del 7,1%, con el 55,1% de los casos diagnosticados con EA. En Perú estudiaron una población de 1.531 individuos, donde 105 casos correspondían a demencia y el 56,2% tenían EA y la tendencia en los otros países es al aumento con el pasar de los años (10).

En Chile el 1,06 % de la población presenta algún tipo de demencia, siendo prevalente la EA (Figura 1). En estudios realizados por el Servicio Nacional del Adulto Mayor (SENAMA) en el año 2009, publico que el 7,1% de las personas de 60 años exhibe deterioro cognitivo, cifra que aumenta exponencialmente a partir de los 75 años, alcanzando 13% en las personas entre 75-79 años y 36,2% en los mayores de 85 años. Donde ese mismo año según la OMS en Chile la EA constituyo la 6° causa específica de muerte, con 3.432 defunciones anuales (11). Esto demostrando el gran impacto que tiene la EA, siendo fundamental conocer las características de esta enfermedad, factores de riesgos y sus posibles causas.

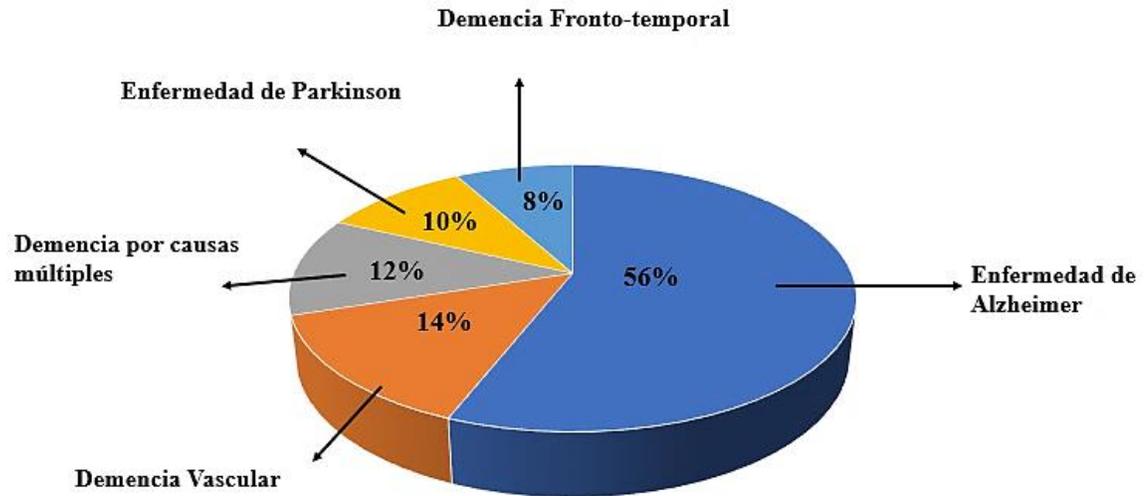


Figura 1. Principales tipos de demencia en Chile. Se observa las distintas demencias que presenta Chile, encontrándose que la EA tiene la frecuencia más alta llegando al 56%. Tomado de Slachevsky A. y cols. (2018) (12).

1.1.2 Características de la EA

Esta se describe por anomalías histopatológicas, moleculares y bioquímicas, incluida la pérdida celular; abundantes nudos neurofibrilares; neuritas distróficas; depósitos de péptido beta amiloide ($P\beta A$); hiperfosforilación de proteína Tau, metabolismo energético deteriorado; disfunción mitocondrial; estrés oxidativo crónico; y mutaciones genéticas (13).

1.1.2.1 Depósitos de péptido beta amiloide (βA)

Está formado por 38 a 43 residuos de aminoácidos, encontrándose principalmente de la forma 40 aminoácidos ($A\beta_{40}$), seguido de 42 ($A\beta_{42}$), siendo el péptido $A\beta_{42}$ más propenso a la agregación que $A\beta_{40}$ (14). La síntesis de estos péptidos ocurre por la escisión enzimática que ejercen las secretasas β y γ sobre la Proteína Precursora Amiloide (APP), siendo una proteína transmembrana tipo 1, expresándose en varios tejidos, como es la médula espinal, plaquetas, especialmente en el sistema nervioso central (SNC), entre otros (15). El gen APP se encuentra en el cromosoma 21, lo que explicaría la mayor incidencia de EA con inicio temprano en individuos con 21 trisomía (síndrome de Down) (14).

Histopatológicamente, en la EA se forma la acumulación de los β A (Figura 2), que en condiciones habituales es fundamental para el correcto funcionamiento neuronal, donde participa en la activación de quinasas, protección contra el estrés oxidativo, regulación en el transporte del colesterol, actuando como factor de transcripción y en acciones proinflamatoria, por estas funciones se ha asociado fuertemente a la EA, donde los péptidos β A no hacen daño cuando está solos sino cuando se agrupa consigo mismo, hasta que forma las denominadas fibras amiloides o placas seniles, lo que estimularía la despolarización de los microtúbulos (MT)(16). El esqueleto de MT juega un papel importante ya que proporciona la vía principal para el transporte axonal, contribuye a la integridad estructural de las neuronas y está involucrado en la plasticidad neuronal, por lo que las placas seniles impedirían el correcto transporte del impulso nervioso (17).

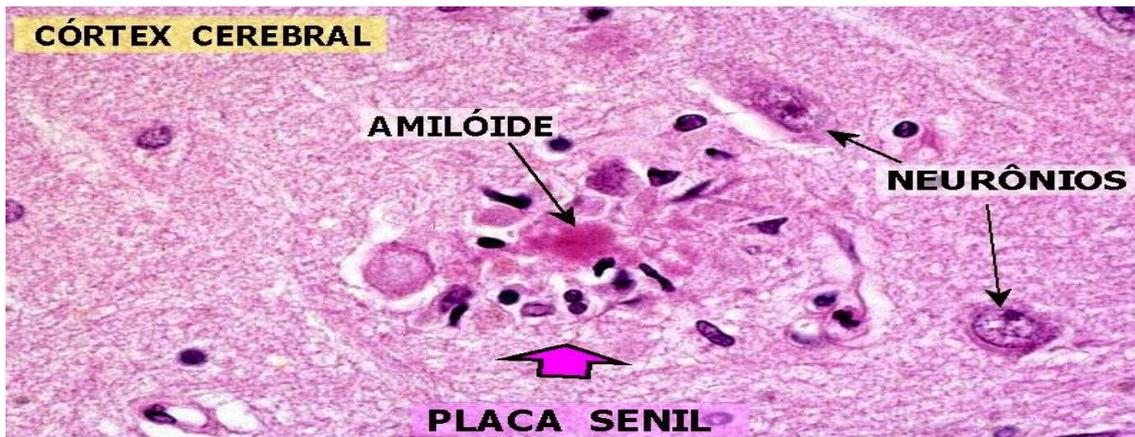


Figura 2.. Características Histopatológicas de EA. Las flechas negras indican los depósitos de β A y las neuronas, además el acumulo de estos péptidos suelen llamarse placa senil o fibras amiloide (flecha rosada). Tomado de Contreras N. y cols. (2004) (18).

1.1.2.2 Hiperfosforilación de proteína Tau

Esta proteína pertenece a la familia de proteínas asociadas a microtúbulos (MAPs), expresándose altamente en neuronas, además de poseer 6 isoformas diferentes, debido al corte alternativo del gen (cromosoma 17), teniendo un peso aproximado 55 a 70 Kda (19). Tau tiene como función la polimerización de la tubulina en la célula, de modo que se formen los MT al igual que su ensamblaje, por tanto influye tanto en la nucleación como en el alargamiento de estos (20), pero durante la enfermedad, Tau muestra un aumento de la fosforilación en sitios seleccionados (hiperfosforilación), conllevando a la formación ovillos neurofibrilares intracelulares (NFT) (Figura 3). Esta hiperfosforilación de Tau tiende a

disminuir su actividad, alterando la estructura de los MT (16), además del empaquetamiento de esta proteína lo que provoca afectaciones en el mecanismo de transporte neuronal, ocasionando que la neurona no puede transmitir señales eléctricas ni transportar nutrientes, generando el deterioro cognitivo (20).

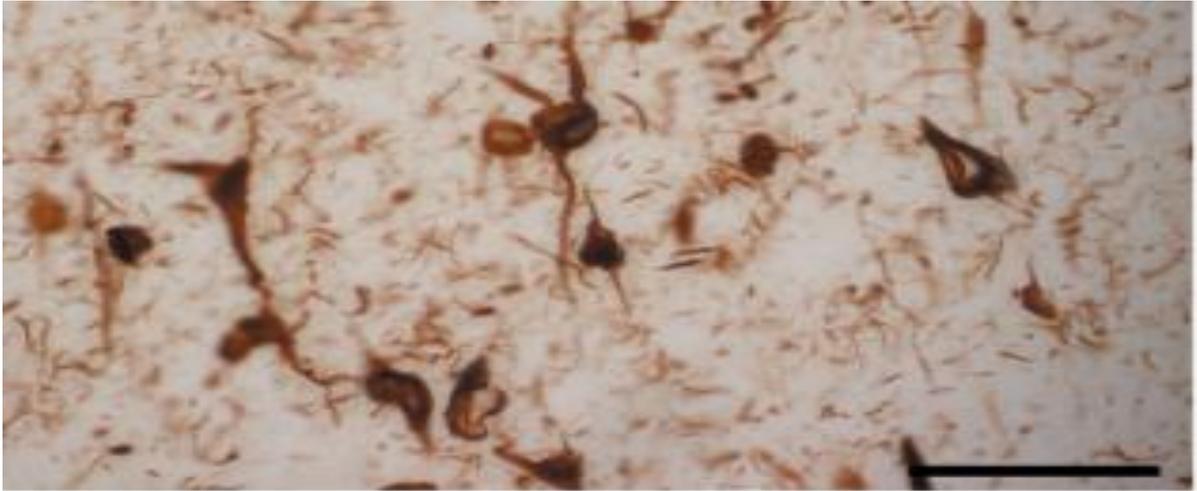


Figura 3. Microfotografía de ovillos neurofibrilares. Los enredos se visualizaron por inmunotinción con un anticuerpo específico anti-PHF1. Barra de escala: 62,5 μ m. Tomado de LaFerla F y cols. (2005)(21).

1.1.2.3 ARN no Codificantes (ARNnc)

Estos generan transcripciones que no codifican proteínas, pero que modularan la expresión de otros ARN influyendo directamente en la producción de proteínas y a su vez en la regulación celular, por lo que no es raro que tengan un rol muy importante en las enfermedades neurodegenerativas como lo es la EA (22). Esto se observa en un estudio Yuqian Wu y cols, donde demostraron en modelos con ratas la importancia de ciertos microARN (miRs), que su disfunción o carencia podrían generar fallas cognitivas y su reincorporación podrían mejorarlas. Se recolectó suero de 40 personas con Alzheimer y 24 personas sanas, donde miR-146a-5p, 106b-3p, 195-5p, 20b-5p y 497-5p fueron más altos, mientras que los niveles de miR-125b-3p, 29c-3p, 93-5p y 19b-3p fueron menores en pacientes con EA que en controles sanos. Posteriormente se centraron en miR-29c-3p y miR-19b-3p que mostraron niveles séricos más bajos en pacientes con AD. Entonces para finalizar el estudio a las ratas que tenían Alzheimer se les hizo pasar por un laberinto, observando que necesitaban mucho más tiempo para salir que las ratas que no lo presentaban, pero los

investigadores al sobre expresar miR-29c-3p y miR-19b-3p en las ratas con AD, estas acortaron significativamente el tiempo en terminar el laberinto, lo que indico su mejoría cognitiva. Lo que los llevo a concluir que miR-29c-3p y miR-19b-3p pueden participar en la aparición y desarrollo de EA (23). Esto demostrando la importante función que pueden tener los ARN no codificantes en enfermedades neurodegenerativas.

1.2 Enfermedad de Parkinson (EP)

En 1817, el médico inglés James Parkinson describe lo que él llama la “parálisis agitante o temblorosa”, donde relata seis casos clínicos caracterizados por temblor, marcha festinante con propulsión y lentitud de los movimientos. La monografía no tuvo mayor difusión en esa época (24). Años después fue el neurólogo francés Jean-Martin Charcot, que destaco los estudios realizados James Parkinson, haciendo mucho hincapié en la triado sintomatológica principal que es la bradicinesia, la rigidez y los temblores, además de promover el uso de EP para honrar la memoria de quien la describió por primera vez (25).

1.2.1 Epidemiologia

La EP es sin duda una de las enfermedades neurodegenerativas más comunes a nivel mundial, llevándose el segundo lugar en prevalencia, solamente superada por la EA (26), con una prevalencia de 3 a 4% en personas mayores de 80 años de edad (27). La cual se duplico considerablemente desde el año 1990 al 2016, pasando de 2 millones de pacientes a un poco más de 5 millones (28), reportándose además que la EP fue causa de 211.296 muertes en el mundo el año 2016 (29). Además las proyecciones para el año 2050 indicarían que se producirían más de 12 millones de pacientes en todo el mundo, lo que causa una gran preocupación en la comunidad científica (30).

En el año 1855 en Inglaterra 22 personas de 15 millones murieron a causa de esta patología, pero este número creció enormemente en estos últimos años, pues el 2014, fallecieron entre 5.000 a 10.000 personas de 65 millones en este mismo país, donde en menos de dos siglos, un trastorno que se consideraba bastante raro se volvió muy común (28).

Pasando al continente americano, en EE.UU. el 2010 se estimó que la prevalencia en personas mayores a 45 años es de 572 por 100.000 habitantes, donde en la actualidad se reportan 60.000 personas con la EP cada año (31) y las proyecciones tampoco son alentadoras, ya que el año 2040 se aproxima un total de 700.000 personas que padezcan la enfermedad (32). Chile por otro lado lidera como el país más longevo en América Latina, lo que llevándolo al contexto de la enfermedad lo convierte en el líder, seguido por Paraguay, El Salvador, Honduras y Guatemala, donde entre el periodo de 1990 al 2016 la prevalencia de Parkinson aumento un 19,9 % y las muertes en 16,5%, siendo Chile el 5 país con más muertes (Figura 4) (29), pero la EP se considera que esta subdiagnosticada, lo que indicaría que la tasa de mortalidad en la población general podría ser hasta 5 veces mayor (33).

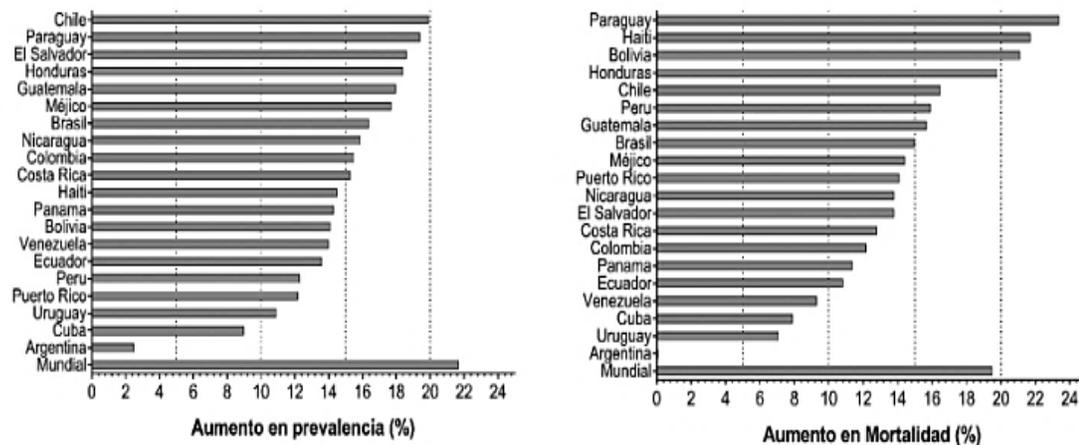


Figura 4. Prevalencia y mortalidad de la enfermedad de Parkinson. Aumento de prevalencia y mortalidad de la enfermedad de Parkinson en centro y latino América entre los años 1990 y 2016. Tomado de Leiva A. (2019) (29).

1.2.2 Características de la EP

La EP es un trastorno neurodegenerativo devastador que se caracteriza patológicamente por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra compacta (Figura 5), lo que provoca la reducción de los niveles de dopamina estriatal y agregación de inclusiones de proteínas intracelulares denominadas LB, que típicamente contienen α -sinucleína, denominados cuerpos de Lewy. Las características clínicas más comunes de la EP envuelven temblor en reposo, rigidez, deterioro de la marcha y bradicinesia, pero estos van acompañados a menudo también con una variedad de síntomas no motores, que incluyen disfunción del sueño, trastornos del estado de ánimo, deterioro cognitivo y demencia (34).

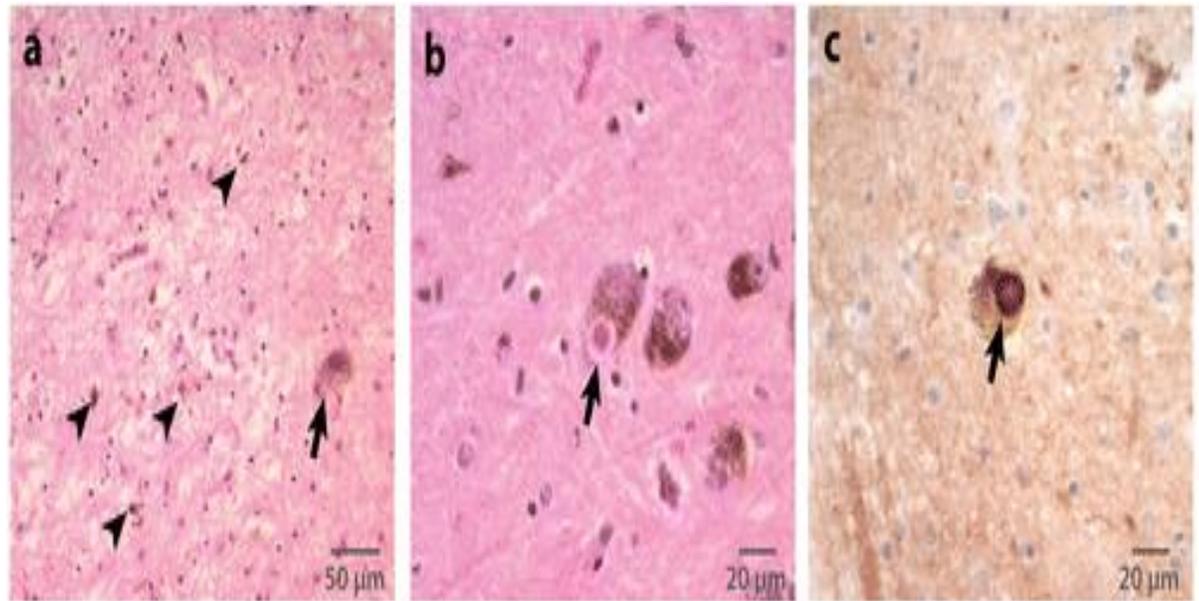


Figura 5. Patología de la enfermedad de Parkinson. (a). Vista de baja potencia de la sustancia negra que muestra el marcado agotamiento de las neuronas dopaminérgicas (flecha, neurona restante), glicolisis reactiva y neuromelanina presente en las células fagocíticas (punta de flecha). (b). Cuerpo de Lewy típico del tronco encefálico en una neurona dopaminérgica pigmentada (flecha). (c). LB de tronco encefálico que muestra tinción para α -sinucleína. Tomado de Shulman J. y cols. (2011) (35).

Los desencadenantes que conducen al inicio de la EP y finalmente a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas (DN) son poco conocidos y, por lo tanto, la patogénesis de la EP sigue siendo difícil de alcanzar sin un tratamiento protector efectivo. Pero se han observado que para que ocurra la enfermedad se tienen que sumar 3 factores importantes, como son el envejecimiento, factores ambientales y genéticos (36), teniendo más relevancia estos últimos.

1.2.2.1 Mutaciones genéticas

Desde el punto de vista genético, se considera una enfermedad muy compleja y por lo mismo las causas genéticas solo puede explicar aproximadamente solo un 10% de todos los casos de EP, dividiéndose esta enfermedad en esporádica y familiar. De los casos, 10% a 25% presentan un patrón de herencia familiar determinado, ya sea dominante o recesivo (37). El resto de los casos, en donde no se puede identificar una mutación o que no presenta un patrón de herencia específico, se consideran esporádicos. Como la EP es una enfermedad

genéticamente heterogénea y de herencia compleja el riesgo empírico para cualquier persona a desarrollar EP es de 1% a 2%. Cuando hay antecedentes familiares positivos para esta enfermedad el riesgo acumulado para desarrollar EP es de 3% a 7% haciendo notar la importancia de los factores genéticos asociados (38).

Se han reconocido mutaciones y polimorfismos en más de 10 genes relacionados con la EP ya sea como causales o genes de susceptibilidad para la enfermedad. Seis de estos genes (PARK1, PARK2, PARK5, PARK6, PARK7 y PARK8) han sido fuertemente implicados como causales o como factores de susceptibilidad para EP. Conjuntamente existen otros locus recientemente relacionados con EP, pero aún no se ha podido establecer su significancia clínica, por lo cual continúan en investigación (35).

Es importante recalcar que las mutaciones reportadas en PARK1, PARK2, PARK5, PARK6 y PARK7 explican hasta 5% de todos los casos de EP. PARK8 o LRRK2 explica 2% a 7%, donde esta es una mutación autosómica dominante, donde hay una sustitución de glicina por serian en la posición 2019 (G2019S) en la quinasa-2-repetida rica en leucina (LRRK2), se sugieren que LRRK2 tiene un impacto en la proliferación e integridad de las células madre neurales (NSC) y juega un papel en la neurogénesis (39).

1.2.2.2 ARN no Codificantes

Se han notificados una variedad de niveles de desregulación de los ARNnc, en las EN, donde le Parkinson no es la excepción, al igual que la enfermedad de Huntington (EH), el síndrome de Tourette (ST) y Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) (40). Ejemplos de lo anterior mencionado es el mir-133b se expresa específicamente en las neuronas dopaminérgicas del cerebro y que es deficiente o los niveles séricos de expresión de miR-133b disminuyen significativamente en pacientes con EP (41). Los que nos vuelve a mostrar la importancia de los ARN no codificantes en las enfermedades neurodegenerativas.

1.3 Enfermedad de Huntington (EH)

De esta patología se tienen registros desde la Edad Media, donde se le atribuyó el nombre de corea (proveniente de la palabra griega a choreia que significa danza) o baile de San Vito, sumando el fervor religioso de la época, era considerado un pecado y la única curación posible era el peregrinaje a las ermitas consagradas a los santos protectores (42). Pero esta fue reconocida con el nombre que se conoce en la actualidad en 1872 por el médico norteamericano George Summer Huntington, realizando la primera descripción clínica completa y clara de una enfermedad familiar (43).

1.3.1 Epidemiología

La EH es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante heredado genéticamente, donde la mayor incidencia del inicio de la enfermedad es alrededor de los 40 años, teniendo un promedio de supervivencia de 10 – 20 años y en algunos casos el paciente puede vivir hasta 30 a 40 años (42).

La prevalencia a nivel mundial es muy variable, estimándose aproximadamente 7-10 por 100.000 habitantes (44), donde en la mayoría de los países los casos son de descendientes europeos, teniendo una prevalencia de 5 a 10 individuos por cada 100.000 en población, la que es 10 veces mayor en comparación que en los países asiáticos (45), esto se explica porque aunque ellos presentan una gran población los países no adoptaron pruebas genéticas ni neurológicas para detectar la enfermedad, aunque algunos países, como las subpoblaciones indias de Pakistán, Punjab y Gujarat presentan la prevalencia mundial más alta (46).

En el Reunión Unido la prevalencia es de 6,68 por cada 100.000 habitantes, aumentando considerablemente los últimos años, justificándose esta alza, por tener un diagnóstico genético más preciso, mejor atención de apoyo y un aumento general de la esperanza de vida, muy por lo contrario de lo que pasa en los países asiáticos (47).

En el caso de EE.UU. hay aproximadamente unas 30.000 que padecen la EH, pero este número aumentará considerablemente en los próximos años a 150.000 de los descendientes de estas personas con EH (48). Lo mismo ocurre en América Latina donde los casos

aumentaron la última década, donde familias mayormente afectadas pertenecen a los países de Venezuela, Perú, Brasil, Colombia y Chile. En el caso de este último, los pacientes son exportados desde Perú, que posee la segunda población más alta de pacientes con EH en América Latina, por lo que en Chile en los futuros años, podría convertirse en un problema de salud pública, si no se invierte en la detección o diagnóstico de los paciente y en mejoras tecnológicas a nivel genético (44).

1.3.2 Características de la enfermedad.

Los síntomas varían mucho entre los personas que padecen esta enfermedad, pero generalmente se describen por una tríada de síntomas motores, cognitivos y psiquiátricos (49).

Los síntomas motores se dividen en movimientos coreiformes con trastornos de la marcha que tienden a surgir tempranamente en el curso de la enfermedad y deficiencias motoras como la bradicinesia. También la rigidez se puede observar en pacientes en etapa posterior. Los síntomas cognitivos se pueden detectar hasta una década antes del diagnóstico, y el deterioro progresa a medida que avanza la enfermedad. Los déficits incluyen desaceleración cognitiva y depreciaciones tanto en la atención como en la flexibilidad mental. Por otro lado, los síntomas psiquiátricos tienden a presentarse prematuramente en pacientes con EH. Los pacientes con EH con frecuencia tienden a estar deprimidos y manifiestan signos de apatía, irritabilidad, impulsividad y desinhibición social (50).

El diagnóstico de EH se basa en la actualidad únicamente en la presencia de síntomas motores. Donde el tratamiento se circunscribe solamente si presenta trastornos del movimiento y síntomas psiquiátricos. El único fármaco aprobado para la terapia de hipercinesia y distonía en EH es la Tetrabenazina, pero aún no existe ninguna terapia que pueda frenar, detener o incluso revertir el curso de la enfermedad (51).

La neuropatología de la EH se describe por una inactividad o muerte de neuronas específicas al interior del cerebro. Para ser más preciso, estas son las neuronas del cuerpo estriado, siendo más susceptibles a la muerte. Las interneuronas generalmente se salvan. En este caso particularmente se ven afectadas las neuronas que se prolongan desde la corteza

hasta el cuerpo estriado y la disminución del cuerpo estriado y la reducción de la corteza inician décadas antes de la aparición de los síntomas. Aunque anteriormente se nombraron los síntomas clínicos característicos de la enfermedad, los pacientes también sufren trastornos metabólicos e inmunes, músculo esquelético, desgaste, pérdida de peso, insuficiencia cardíaca, atrofia testicular y osteoporosis (50).

1.3.2.1 Mutación genética

La EH pertenece al grupo de trastornos de expansión repetida de trinucleótidos (51), esta mutación es provoca el alargamiento anormal de una repetición de CAG en el Gen HTT, el cual tiene como finalidad la producción de la Huntingtina (HTT), la cual está conformada por 3.144 aminoácidos, siendo bastante grande la proteína (Figura 6) (50).

Csobonyeiova M. y cols. definieron los riesgos de desarrollo de EH depende de la cantidad de repeticiones CAG de la siguiente manera. “Menos de 35 repeticiones (riesgo mínimo), 36–40 repeticiones (riesgo moderado) y más de 40 repeticiones (riesgo alto). La misma proporcionalidad directa también se aplica a la edad de inicio (generalmente 20-65 años) y la gravedad de la enfermedad, lo que significa que una secuencia de repetición de CAG más larga se asocia con un inicio más temprano de EH y síntomas más graves” (52).

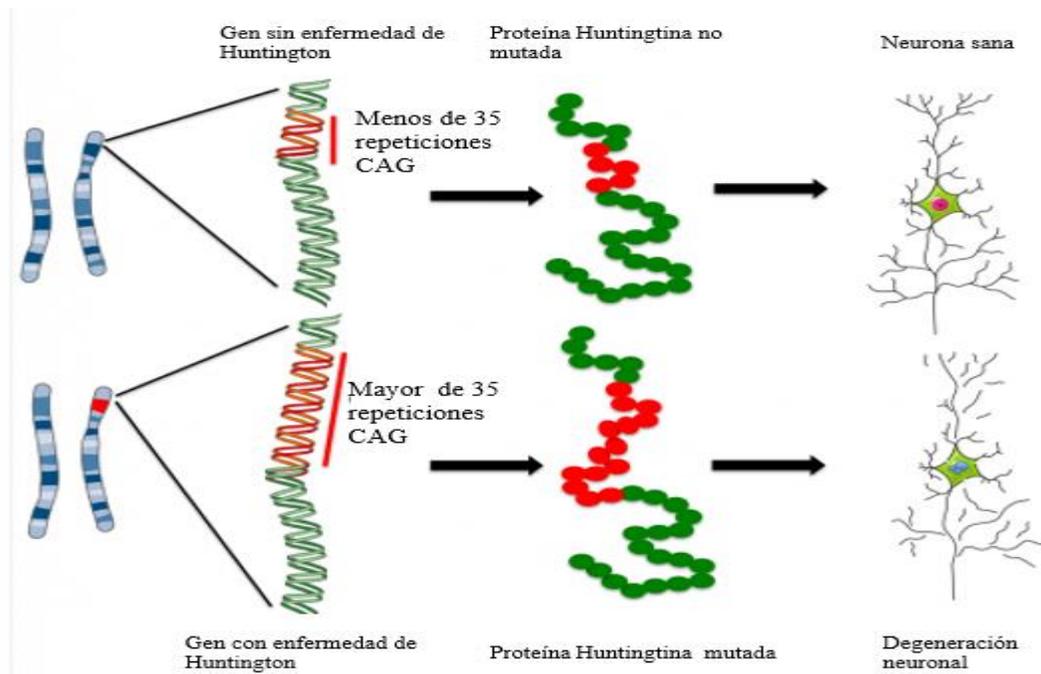


Figura 6. Comparación de gen de Huntington y gen sin la enfermedad. Se puede visualizar que, si el gen presenta menos de 35 repeticiones de CAG, no ocurrirá la degeneración neuronal, pero si hay más repeticiones la proteína Huntingtina estará mutada causando la enfermedad. Tomado y adaptado de Lief J.(2016) (53).

La EH es una enfermedad dominante, lo que significa que una persona sólo necesita la presencia de un número de repeticiones CAG mayor de lo normal en uno de los dos genes de la EH para desarrollar la enfermedad. Un ejemplo es que, si ambas copias del gen de la EH de una persona tienen 26 repeticiones o menos, no desarrollará la EH y ninguno de sus hijos tampoco y si una copia del gen de la EH de una persona tiene 40 o más repeticiones, desarrollará la enfermedad a lo largo de su vida, y cada uno de sus hijos tiene un riesgo de un 50% de heredar el gen de la EH expandido (54).

Un gen de la EH con 40 o más repeticiones se llama un gen de penetrancia completa. Esto significa que la persona desarrollará la EH a lo largo de su vida, siempre y cuando no muera prematuramente a causa de otra cosa (55). Aunque es raro, los pacientes homocigotos muestran la misma edad de inicio que los heterocigotos, pero la progresión de la enfermedad puede ser más grave, pero sigue siendo una incógnita la razón (50).

1.3.2.2 ARN no codificantes

Los ARN largos no codificantes (lncRNA) que ahondaran posteriormente, se han visto involucrados y demostrado que están asociados con el envejecimiento cerebral y la fisiopatología de los trastornos neuropsiquiátricos y neurodegenerativos, porque aunque estos son transcripciones de más de 200 nucleótidos de largo que tienen un pobre potencial de codificación de proteínas, se les atribuyen funcionalidades en diversos procesos celulares, incluida la regulación de la expresión génica, la impronta genómica, la organización nuclear y el tráfico nuclear-citoplasmático (56).

Por ejemplo, el transcriptor 1 del ensamblaje de parapeckle nuclear (NEAT1), es un tipo de ARN Largo no codificante (ARNlnc), donde Cheng y cols. encontraron que NEAT1L (NEAT1 es transcrito por la ARN polimerasa II para producir dos isoformas distintas, NEAT1 S y NEAT1 L) está elevado en los tejidos cerebrales EH humanos, los tejidos cerebrales de los modelos de ratones EH y las líneas celulares EH, sugiriendo que NEAT1L puede desempeñar un papel protector en el contexto de la enfermedad de expansión repetida por CAG.(57)

1.4 Esclerosis Lateral Amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la declinación de la neurona motora superior e inferior (MN), parálisis progresiva de los músculos esqueléticos e insuficiencia respiratoria dentro de los 2 a 5 años del inicio de los síntomas (58). Sin embargo debido a la rapidez del curso de la enfermedad (2 a 3 años después del diagnóstico) y la falta de terapias efectivas, la ELA todavía se clasifica como enfermedad rara (59).

1.4.1 Epidemiología

La prevalencia a nivel mundial es aproximadamente de 4 a 6 por cada 100.000 habitantes, con una incidencia de 1,5 a 2,7 casos nuevos por cada 100.000 personas, lo que ha sugerido en muchos estudios que ha ido en aumento (60). Según las estimaciones, los casos de ELA en el mundo aumentarían de 222.801 en 2015 a 376.674 en 2040, lo que significaría un

aumento del 69%. Observándose la mayor ampliación en África con 116%, seguido de Asia con 81% y Sudamérica con 73% (61).

En Europa la incidencia oscilan entre 2,1 a 3,8 por 100.000 personas-año, en Asia tiende ser un poco más baja, pero esto es debido a que la cantidad de publicaciones es mucho menor, relacionada a esta enfermedad lo que indicaría que podría estar subdiagnosticada (62). Si pasamos al continente americano EE.UU. tiene prevalencia estimada de 5 casos por 100.000 habitantes con una mortalidad aproximada de 1,7 por la misma cantidad de persona, lo que exige una carga inmensa para los pacientes, los cuidadores y la sociedad (63). En el estudio de Arthur K. y cols mostramos que el número de casos de esta enfermedad neurodegenerativa mortal aumentará en un 69% en los próximos 25 años y que este aumento se debe principalmente al envejecimiento de la población, pues el 2015, había 45.810 hombres y 34.352 mujeres diagnosticadas con ELA en las 10 regiones estudiadas, proyectándose que el 2040 sean 60.394 hombres y 45.299 mujeres. Por lo tanto, se esperaría que los casos de ELA crezca de 80.162 en 2015 a 105.693 en 2040, lo que representa un aumento del 31% (Figura 7) (61).

En el caso de nuestro país no existe un buen registro de casos, eso explica el Dr. Casar, sin embargo se puede decir que es muy parecida a la prevalencia del mundo (64), la mortalidad es más clara debido a los registros de defunción, registrándose 1671 muertes durante 1994-2010, teniendo un promedio de 1,13 por 100.000, según la distribución geográfica en la parte que más se acentúan los casos es en el área Austral, ya que posee una población más grande con orígenes europeos, mostrando mayores tasas de mortalidad en comparación con el promedio nacional (65).

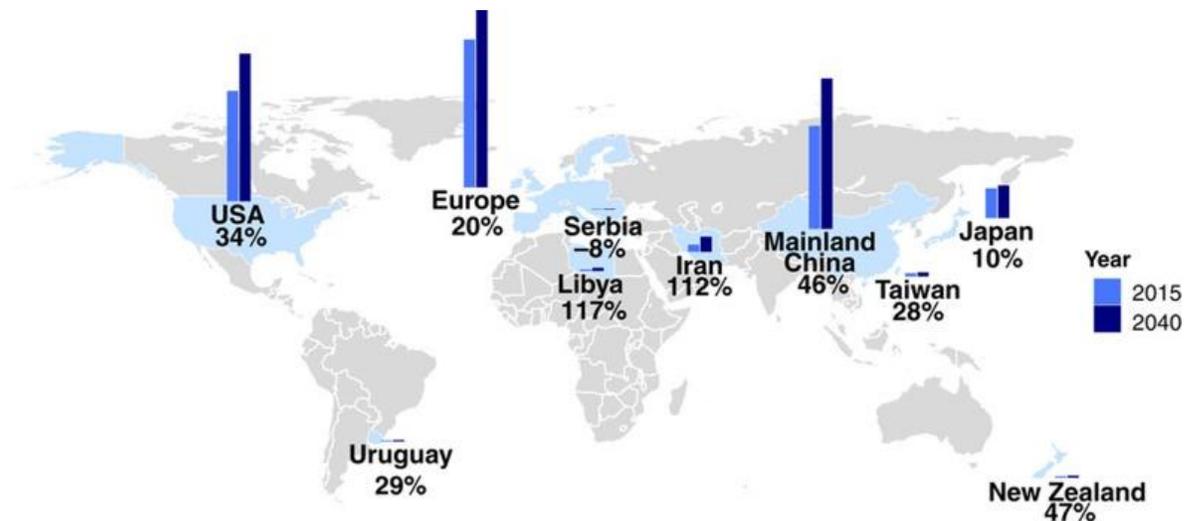


Figura 7. Aumento proyectado en el número de personas con ELA de 2015 a 2040. Los países estudiados se muestran en azul claro. Las barras representan el crecimiento en el número de casos desde 2015 (azul real) hasta 2040 (azul marino). El porcentaje de aumento de casos durante este tiempo se muestra bajo el nombre del país. El mapa se creó en R utilizando los paquetes de mapas, ggplot2 y ggsubplot. Tomado de Arthur K. y cols. (2016) (61)

1.4.2 Características de la ELA

Por lo general, la muerte ocurre debido a la parálisis respiratoria en tres a cinco años desde el momento en que aparecen los síntomas. Aproximadamente del 5 al 10% de los casos de ELA tienen antecedentes familiares de la enfermedad (ELA familiar, FALS) y están más frecuentemente relacionados con una mutación dominante. El resto de los casos no tienen antecedentes familiares (ELA esporádico, SALS) y pueden ser el resultado de una exposición ambiental aún no identificada o mutaciones genéticas (66). Donde la mayoría de los pacientes con ELA tienen una edad adulta de inicio con una edad máxima al inicio de 47-52 años para FALS y 58-63 años para SALS (67).

Viéndolo en el ámbito fisiopatológico, se considera que las principales consecuencias de la ELA o las más probables es una serie de procesos desregulados, metabolismo aberrante del ARN, la alteración de la homeostasis de las proteínas, excitotoxicidad mediada por glutamato, defectos en el transporte axonal, estrés oxidativo, neuroinflamación, activación y proliferación de células microgliales, conllevando todo a la degeneración neuronal. También tanto el tejido cortical como el tejido espinal se caracteriza por la presencia de inclusiones TDP-43, encontrándose en el 97% de los casos de ELA, donde esta es una proteína de unión

a ARN y funciona como un complejo multiproteico, tiene funciones en el metabolismo de ARN para regular genes codificadores de proteínas (68). La acumulación de inclusiones TDP- 43 en estos trastornos sugiere defectos en la homeostasis de las proteínas (67). Pero al igual que las mayorías de las enfermedades neurodegenerativas los mecanismos patológicos de la ELA aún están muy lejos de ser entendidos, pues en varios ensayos clínicos han fallado medicamentos que en experimentos con modelos han funcionado bien, hasta hoy, el único medicamento que se ocupa para el tratamiento para esta enfermedad es el antagonista del glutamato Riluzol, que tiene efectos secundarios y solo proporciona un escaso beneficio, ya que prolonga la supervivencia de un paciente unos 3 meses y también se ha aprobado un medicamento que ralentiza la progresión de la enfermedad, aunque solo en un pequeño subgrupo de pacientes denominado Edaravone (58).

1.4.2.1 Mutaciones Genéticas

Por otro lado, las causas genéticas más comunes que se presentan en ELA son 4 genes que presentan el mayor número de mutaciones, el marco de lectura abierta 72 del cromosoma 9, el elemento de ADN de unión a respuesta trasactiva (TARDBP), la superóxido dismutasa 1 (SOD1) y fusionados en sarcoma (FUS), además estos mismo genes se han visto implicados en la demencia frontotemporal y otras enfermedades neurodegenerativas con deficiencias congénitas y conductuales.(69)

El primer gen ligado a ALS identificado fue SOD1, siendo o representando el 20% de las FALS y 1-2 % de los casos de SALS, TARDBP y fusionadas en el sarcoma (FUS) se presentan en menor porcentaje en FALS y SALS, mientras que una expansión repetida en C9orf72 (marco de lectura abierto 72 del cromosoma 9) es la más común. causa genética de la ELA (66). Sin embargo, el progreso de ALS en las mutaciones genéticas solo son unos de los pasos desencadenantes de la enfermedad, porque se han descrito varios factores ambientales pueden estar relacionados con el riesgo de ELA, como fumar, actividad física, exposición a pesticidas o traumatismos, entre otros (58).

1.4.2.2 ARN no Codificantes

Además, sumando a lo anteriormente descrito los ARNlnc emergieron y demostraron que tiene una gran participación en la regulación del desarrollo y función de MN, por lo que es concebible que su desregulación y mutación cause trastornos neurológicos. De hecho, los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) y los estudios transcriptómicos comparativos han asociado los ARNlnc con una serie de enfermedades neurodegenerativas, incluida la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) de inicio de edad. Donde al igual que en la enfermedad de Huntington el ARNlnc transcriptor 1 del ensamblaje de parapectle nuclear (NEAT1), se ha demostrado que tiene una relación con la proteína TDP-43 y FUS en pacientes con ELA, viéndose aumentados estos ARNlnc al igual que la enfermedad anterior, por lo que volviera a confirmar que los ARN no codificantes tendrían un gran rol en la enfermedades neurodegenerativas y se profundizara más en los siguientes capítulos (70).

Por otro lado, las plaquetas se han visto relacionada en una gran cantidad de enfermedades, como son las enfermedades cardiovasculares, en afecciones inflamatorias como artritis, diabetes, EN como la EA, EP entre otras (71), lo que algunos años era impensado, ya que las plaquetas solo eran considerada en funciones hemostáticas, pero las plaquetas circulantes interactúan con varias células y moléculas en el torrente sanguíneo y su transcriptoma se altera en respuesta a procesos patológicos. Además, las plaquetas tienen una gran variedad de ARNnc, que podrían tener relación directa con las enfermedades descritas, por lo que esencial explicar más a fondo la relación existente entre las ARNnc de plaquetas y las EN (72).

En síntesis, las EN están teniendo un aumento significativo en la actualidad, además el futuro no es nada alentador, debido a que se esperan que la prevalencia de estas se eleve considerablemente. Los factores más importantes que se relacionan a estas enfermedades son el envejecimiento y el ambiente, aunque unas de las principales características de esta enfermedad son las mutaciones genéticas, pero solo pueden explicar un porcentaje bajo, por lo que es fundamental dilucidar la función de los ARNnc, ya que su disminución, carencia o elevación se relacionan directamente con la patogenia de las EN (Tabla 1).

Tabla 1 Resumen enfermedades neurodegenerativas

Enfermedad	Signos y síntomas	Características	Causas	ARN no codificantes presentes
Alzheimer	<ul style="list-style-type: none"> - Cambios en la personalidad - Dificultad para comunicarse - Pérdida de memoria - Problemas de atención y orientación - Depresión - Ansiedad - Irritabilidad 	<ul style="list-style-type: none"> - Pérdidas celulares (nudos neurofibrilares) - Depósitos de péptido beta amiloide - Metabolismo energético deteriorado - Daño a la materia genética - Falla mitocondrial 	<ul style="list-style-type: none"> - Mal plegamiento de proteínas de los microtúbulos de citoesqueleto neuronal - Proteína Tau: disminución de actividad por hiperfosforilación (no ensamblaje de microtúbulos) 	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución o carencia del miR-29c-3p y miR-19b-3p
Parkinson	<ul style="list-style-type: none"> - Temblor en reposo - Rigidez - Deterioro de la marcha - disfunción del sueño - Trastornos del estado de ánimo - Deterioro cognitivo - Demencia 	<ul style="list-style-type: none"> - Pérdida de neuronas dopaminérgicas - envejecimiento - factores ambientales - genéticos (esporádica y familiar) 	<ul style="list-style-type: none"> 6 genes mutados: - Park1 - Park2 - Park5 - Park6 - Park7 Explica solo el 5% - Park 8 o LRRK2 Explica solo del 2 al 7% 	<ul style="list-style-type: none"> - Deficiencia de miR-133b

Huntington	<p>Motores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Movimientos coreiformes - Bradicinesia - Rigidez <p>Cognitivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pérdida de memoria <p>Psiquiátricos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Depresión - Apatía - Irritabilidad - Impulsividad 	<p>- Trastorno neurodegenerativo autosómico dominante</p> <ul style="list-style-type: none"> - Muerte de neuronas del cuerpo estriados 	<p>Trastorno de expansión repetida de trinucleótidos: CAG en el gen HTT</p>	<p>Aumento de NEAT1(ARN largo no codificante)</p>
Esclerosis Lateral Amiotrófica	<ul style="list-style-type: none"> - Debilidad para caminar - Dificultad en el habla - Calambres musculares - Espasmos - Risa y bostezos inapropiados - Cambios cognitivos y de comportamiento 	<p>- Declinación de neurona motora superior e inferior</p> <ul style="list-style-type: none"> - Parálisis progresiva muscular esquelética - Insuficiencia Respiratoria - Se divide en familiar o esporádica - Metabolismo aberrante de ARN - Alteraciones de las proteínas - Toxicidad mediado por glutamato - Estrés Oxidativo 	<p>4 genes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Marco de lectura 72 del cromosoma 9 - TARDBP - SOD1 - FUS 	<p>Aumento de NEAT1</p>

2. Plaquetas

2.1 Generalidades

Son considerados como pequeños trozos celulares, esto carecen de núcleo y su tamaño que ronda más o menos en 2-3 μm de diámetro, son claves en la regulación del organismo de una manera eficiente y actuando principalmente en la hemostasia primaria (73), vigilando la correcta la integridad vascular, esto lo logran debido a que las plaquetas viajan en circulación en busca de alguna lesión o fuga en los vasos sanguíneos en una forma inactiva y discoide. Posteriormente si ellas detectan alguna señal molecular que le indique que hay daño en los vasos, estas experimentan un cambio esencial en su estructura, para luego acoplarse a los sustratos proteicos adhesivos y agregándose para formar verdaderos tapones vasculares que detendrán el sangrado (74).

Como se comentó, su principal función es la hemostasia primaria, procesos que tienen una enorme complejidad, pero están tan bien diseñados que se integran con otros realizando un objetivo común importante que es la detención del sangrado no deseado y evitar la formación innecesaria de coágulos. Por eso las plaquetas son indispensables para la hemostasia, ya que los defectos en su producción o función provocarían una enfermedad de complicaciones hemorrágicas (75).

Sin embargo, aparte de la irrefutable relevancia de las plaquetas en la hemostasia y la trombosis, estos últimos años se ha ampliado la evidencia del importante rol que tiene en otros procesos fisiológicos y patológicos, como inflamación, cáncer, inmunidad o EN, donde se enfoca esta revisión (76), pero antes de embarcarnos en esto, es necesario explicar pasos relevantes como su síntesis, activación y las relaciones con las enfermedades tratadas anteriormente.

2.2 Síntesis plaquetaria

Las plaquetas se originan a partir de megacariocitos en la médula ósea y en cantidad son las que tienen el segundo lugar después de los glóbulos rojos como el tipo celular más abundante en la sangre periférica. Generalmente los seres humanos que se encuentran sanos pueden tener de 150.000 a 400.000 por microlitro de sangre, aunque esta cantidad puede variar por múltiples factores, pudiendo aumentar o disminuir durante alguna infección, enfermedad, desangramiento, etc. (74). La formación de estas se obtienen a través de 2 procesos, uno es la Megacariopoyesis y el otro la Trombopoyesis, los cuales se explicaran a continuación (76).

2.2.1 Megacariopoyesis

Todo comienza con el precursor del megacariocito más primitivo que es el burst-forming unit (BFUMK), que posee la cualidad de crear grandes colonias de megacariocitos en cultivo, por otro lado, también tenemos el CFU-MK, este tiene una capacidad más disminuida para hacer que proliferen los megacariocitos, donde originara colonias más pequeñas. Estos precursores se diferencian, maduran y atraviesan un proceso de poliploidización hasta convertirse en megacariocitos maduros, adecuados para una óptima producción de plaquetas (76).

Esta poliploidización ocurre gracias a un proceso llamado endomitosis, esto debido a que el megacariocito debe crecer mucho, ya que entre más grande es, mayor es la cantidad de plaquetas que puede generar. Esto ocurre porque es mucho más eficiente que la división celular, por ejemplo, los megacariocitos maduros que son $2N$ pueden liberar 1 o 2 plaquetas, mientras que un megacariocito $16N$ dará lugar a 2,000 plaquetas, aproximadamente (77). La endomitosis es el proceso en que las células pasan a ser poliploides y adquieren un gran tamaño, donde ocurrirán divisiones del núcleo sucesivas, pero que no irán de la mano de las divisiones citoplasmáticas (78). Al ir madurando el megacariocito, ira tomando características propias de su linaje, como son la adquisición de gránulos específicos plaquetarios, como son los gránulos alfa y densos. Además de un sistema de demarcación de membranas (DMS), donde este se formará a partir de invaginaciones que ocuparan todo el citoplasma, ramificándose e interconectándose, cuya función será ser el reservorio de la

membrana de las futuras plaquetas. Paralelamente, existe una activa síntesis de componentes del citoesqueleto, que comprenden actina, filamina, miosina, tubulina y α 1-actinina, el cual será fundamental para la etapa de trombopoyesis (76).

Ya estando maduro el megacariocito migrara hacia las células endoteliales de la sinusoides vascular de la medula ósea, aquí habrá un microambiente favorable para que ocurra la síntesis de las plaquetas, debido a que hay células mesenquimatosas y células reticulares que ayudaran a la reorganización del citoesqueleto, involucrándose también muchos factores de crecimiento como son los factores de células madre (FCM), IL3, IL6, IL11, etc., además de un predominio del colágeno IV, la laminina y el fibrinógeno, los cuales participan en dirigir a los megacariocitos hacia los sinusoides (Figura 8) (77), estando ahí, los megacariocitos empezaran a emitir prolongaciones citoplasmáticas, llamadas proplaquetas, que posteriormente se fragmentarán en plaquetas.

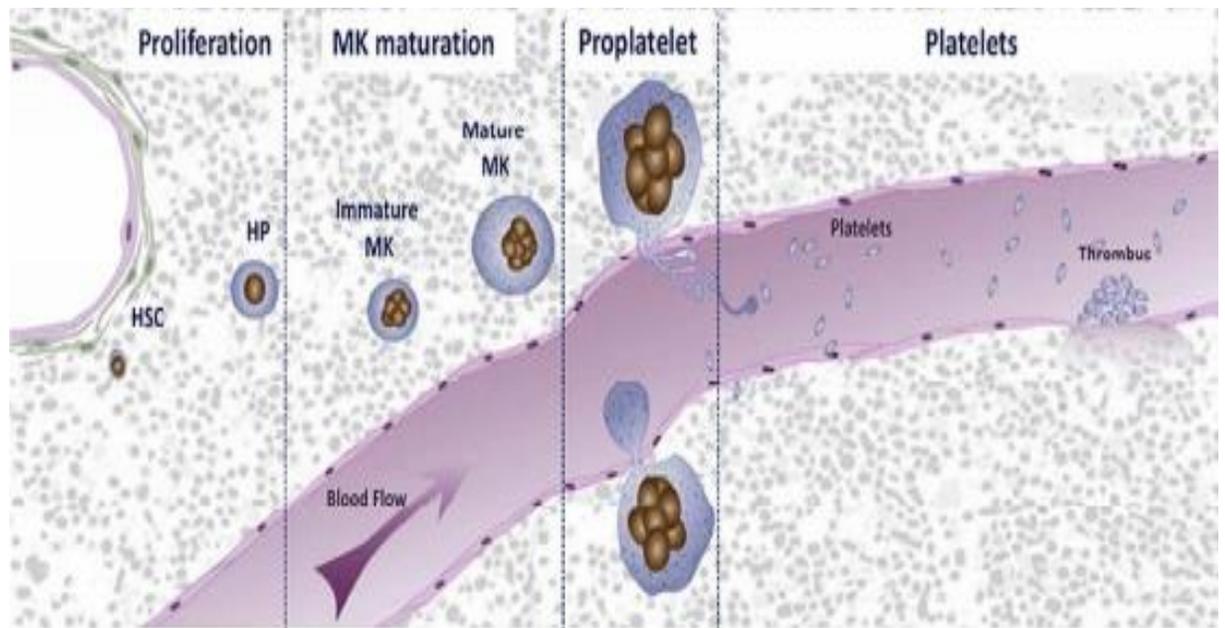


Figura 8. Biogénesis de los megacariocitos y las plaquetas en la medula ósea. Los megacariocitos se originan mediante un proceso de endomitosis en el nicho osteoblásticos de la medula ósea, migran al nicho vascular en su etapa de maduración y mediante la remodelación de su citoesqueleto origina las plaquetas que se liberan a la circulación sanguínea. Tomado de Bonillo M. y cols. (2019) (79).

2.2.2 Trombopoyesis

Proceso completado en pocas horas, período en el cual prácticamente todo el citoplasma del megacariocito se transforma en plaquetas, estimándose que cada megacariocito da origen a alrededor de 1000-5000 plaquetas (80).

Durante la trombopoyesis se ha podido observar que los megacariocitos transfieren un transcriptoma muy variado y con diferentes funcionalidades a las plaquetas, esto ya en la etapas finales del proceso (81). Observándose abundancia de miARN maduros sobre pre-miARN apunta que las plaquetas heredan la mayoría de sus miARN maduros directamente de los megacariocitos (82), estos se puede confirmar en un estudio de los miARN, donde se estudió los niveles de miARN de plaquetas en 154 voluntarios, que estaban sano y se compararon con los niveles de megacariocitos de 2 pacientes, dando como resultado una gran correlación entre los miARN de plaquetas y megacariocitos (Figura 9) (83). Además si hablamos de otros ARN no codificantes, como es el caso del ARN circular, lo más probable que las plaquetas lo heredan de los megacariocitos, esto observado al comienzo de la síntesis de las plaquetas, ya que se han detectados niveles muy altos de este ARN, en comparación con los megacariocitos(81). Por lo que hay evidencias de que los ARNnc son importantes en la biogénesis de las plaquetas y al tener un repertorio tan variado de estos, no es raro pensar que tienen un gran rol al activarse la plaqueta, ya que estas son capaces de utilizar su propia maquinaria en la traducción y síntesis de proteínas tras su activación, lo que sugiere la posibilidad de regulación génica postranscripcional mediada por los ARNnc (84), por lo que es esencial hablar un poco más del transcriptoma plaquetaria.

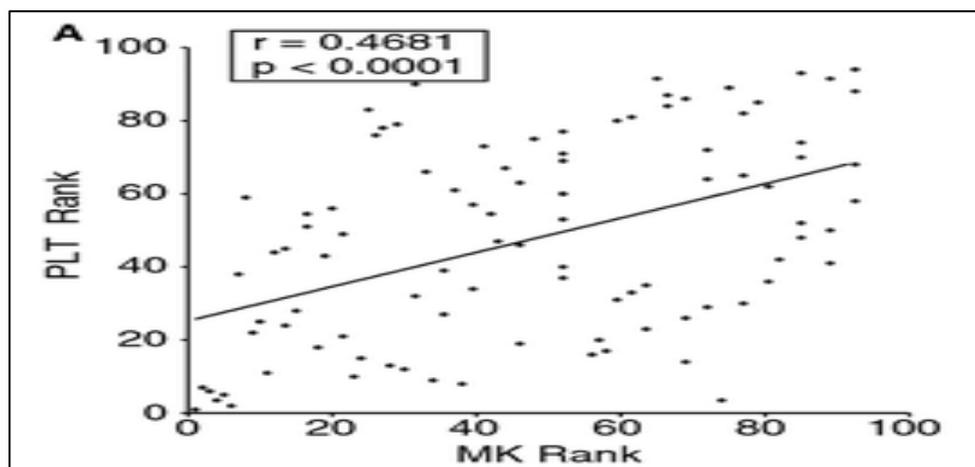


Figura 9. Comparación de los mirARN de plaquetas y megacariocitos. Los niveles de las plaquetas, se hizo con microarrays y en los megacariocitos con qRT-PCR. Los mirARN fueron ordenados por rango y trazados. La significación estadística se calculó mediante la correlación de rango de Pearson. Tomado de Edelstein L. y cols. (2013) (83).

2.3 Transcriptoma plaquetario

Las plaquetas eran consideradas por mucho tiempo solo como restos celulares, no anucleados, que no podían transcribir activamente el genoma nuclear, porque se entendía que los procesos relacionados con los ARN no tenían importancia en la fisiología plaquetaria (72). Pero a pesar de sus características las plaquetas tienen un considerable repertorio de ARN, donde se incluyen los ARN mensajeros (ARNm precursor y ARNm maduro), ARN estructurales y catalíticos como son el ARN ribosómico (rARN), ARN de transferencia y ARN nucleolar pequeño. También hay ARN reguladores, que en este caso son los ARNnc, donde están los miR, ARNlnc y ARN circular (ARNcirc) (85).

Con la introducción de métodos de caracterización de alto rendimiento, como microarrays y técnicas de secuenciación de ARN se pudo estudiar más a fondo el transcriptoma plaquetario, conllevando a dilucidar todo el repertorio del ARN de la plaqueta (86).

Este transcriptoma que poseen las plaquetas es el reflejo y la herencia de los megacariocitos (87, 88), donde las plaquetas van a traducir el ARN en proteínas, regulando si es que deben modificar, secuestrar o eliminar el ARN, pues si algún factor se altera y

genera cambios en la expresión de ARN tanto en el megacariocito o la plaqueta, esto podría modificar toda la fisiología plaquetaria (72).

Además como se mencionado anteriormente la plaqueta interactúan con muchas células y moléculas del medio, lo que en algunos casos causa una alteración o una respuesta según las señales recibidas, puesto que una plaqueta tenga un tipo de ácido nucleico, esto no quiere decir que se encuentre de manera activa, por lo mismo hay mucho que dilucidar para ver lo que gatilla esto y su rol en variadas enfermedades (86). Entonces estas interacciones, además de su función reguladora en la transcripción de proteínas por los ARNnc y esto acompañado de su aumento, sugiere su participación en procesos biológicos como patológicos (87). Pero para entender cómo es que estos ARNnc puede salir de las plaquetas y modificar células dianas se debe explicara más acerca de la estructura plaquetaria y su función.

2.4 Estructura plaquetaria

La estructura plaquetaria en la literatura se divide en 3 grandes partes. La primera parte es la membrana plaquetaria, que posee un espesor de 20 nm y similar a todas las otras membranas biológicas, está compuesta por proteínas, lípidos (fosfolípidos y colesterol) y posee un glicocálix (89). Teniendo la función de mantener correctamente la integridad vascular, para así detener el sangrado. Para poder llevar acabo esta misión la membrana plaquetaria es responsable de un rol crucial, asegurando la adhesión de los componentes del subendotelio expuesto, favorece la agregación y la formación del trombo plaquetario, vale decir que la membrana cuenta con múltiples ramificaciones del sistema canalicular conectado a la superficie (90). Además con de la microscopia se han podido ver la disposición de las glicoproteínas(GP) de membranas en las superficie y a nivel intracelular, siendo las más importantes el complejo GP Ib, GP IX y GP V; denominado GP Ib-IX-V, considerándose el receptor más importante que se encarga de la adhesión (91). También tenemos a la GP VI que es fundamental para la adhesión temprana, expresándose en la membrana superficial en complejo con la cadena FcR γ que contiene un motivo de activación de tirosina inmunorreceptora (ITAM) (92). El complejo GP IIb-IIIa (α IIb β 3) será clave en la agregación plaquetaria junto al fibrinógeno y en algunas condiciones con el Factor Von Willebrand (VWF) (93). Por ultimo tenemos a la GP IV (CD36) que está implicada en las propiedades

de adhesión y agregación plaquetaria, ya que funciona como receptor de colágeno tipo II, trombospondina y participa en la transducción de señales (91).

La segunda parte son los Gránulos y organelos intracitoplasmáticos que tienen funciones de secreción, estos gránulos de secreción son 4: los gránulos α , los gránulos densos, los lisosomas y los peroxisomas

- Gránulos α son bastantes prominentes y además de que se encuentran en mayor número, aproximadamente entre 50 a 80 por plaqueta. Al estar maduros, toman forma redondos u ovoides, teniendo un diámetro de 200 a 500 nm, estos poseen proteínas adhesivas, factores de crecimiento, inhibidores de proteasas, proteoglicanos e inmunoglobulinas, además de múltiples receptores moleculares. En particular, la P-selectina es indicadora de activación plaquetaria cuando se la encuentra expresada en la superficie celular (94).

Por otro lado en estos gránulos las plaquetas contienen péptido $A\beta$, donde se ha visto que contribuyen en la acumulación de este péptido en la enfermedad de Alzheimer, pues estos son liberados posterior a la activación plaquetaria (95).

- Gránulos densos (cuerpos densos), se les atribuyo este nombre debido a que tienen opacidad natural en las tinciones con tetróxido de osmio y además porque pueden ser visibles al microscopio electrónico en preparaciones no teñidas. Generalmente poseen entre 2 a 7 gránulos densos por plaqueta, teniendo un diámetro aproximado de 200 a 300 nm y un halo claro en el centro de la estructura. Estos organelos almacenan serotonina, Ca^{2+} y Mg^{2+} y de un pool no metabólico de ADP y ATP. Por otro lado, tienen varios receptores, como por ejemplo la GP IIb-IIIa y P-selectina (93).

- Los lisosomas y Peroxisomas son bastantes pequeños, teniendo un diámetro inferior a 300 nm, además de ser muy pocos, tiene la función de digerir los componentes de la matriz subendotelial y eliminar los fragmentos citoplasmáticos (96).

Y la última parte es el citoesqueleto que está conformado por una malla de proteínas estructurales, que en conjunto conforman el citoesqueleto, estando conformado principalmente por tubulina y polímeros de actina; cumple una función dual, tanto estática como dinámica (90).

2.5 Función plaquetaria

Normalmente las plaquetas circulan por la vasculatura, las interacciones que ocurren con los vasos sanguíneos intactos y sanos mantienen el estado de inactividad y permiten que las plaquetas circulen en estado de reposo, cuando ocurre una injuria provoca la activación plaquetaria (Figura 10A), siendo la señal principal para formar el coagulo y responder al daño del endotelio vascular (97).

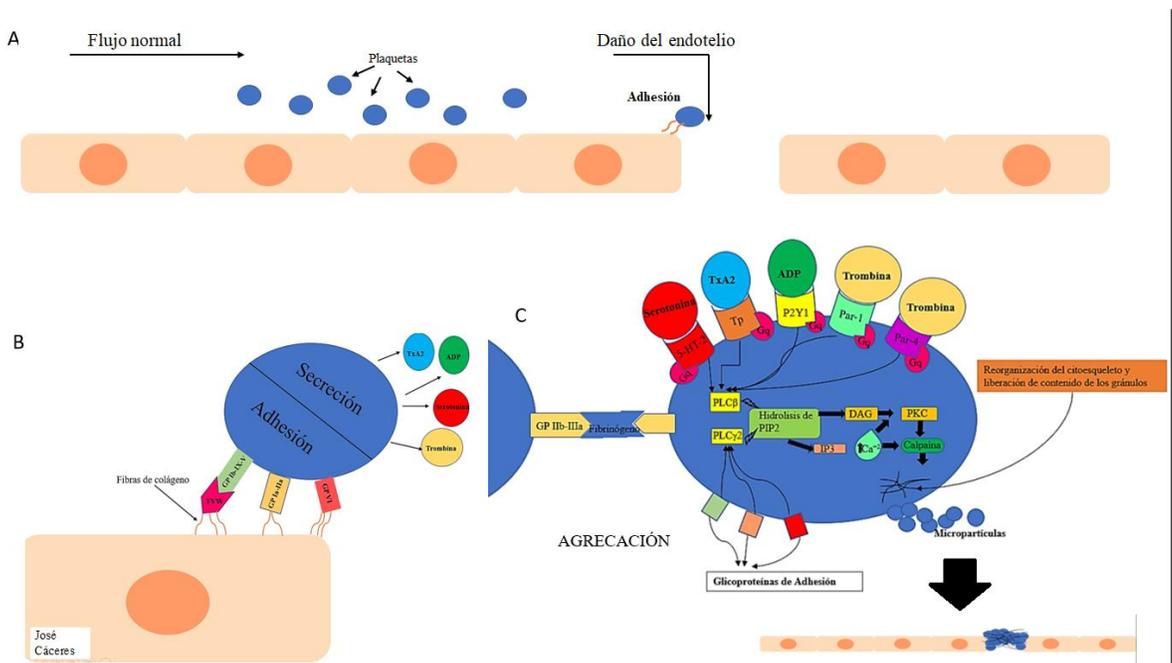


Figura 10. Función plaquetaria. A. Injuria desencadena la activación plaquetaria. B. Por una parte ocurre la adhesión mediante las interacciones entre el colágeno, FVW las glicoproteínas GP Ib-IX-V, GPVI y GP Ia-IIa, por el otro lado ocurre la secreción de los componentes de los gránulos. C. Finaliza el proceso de agregación plaquetaria, uniéndose el fibrinógeno y la GP IIb-IIIa, además de mostrarse la cascada de señalización que desencadena la activación plaquetaria y cambios conformacionales como la liberación de micropartículas.

2.5.1 Adhesión plaquetaria

Con la ruptura de la integridad vascular, el endotelio expone fibras de colágeno y del (FVW), la presencia de altas fuerza de cizallamiento permite la unión de las plaquetas al colágeno, vía el VWF y GP Ib-IX-V en la membrana plaquetaria (98). La union es reversible, pero suficiente para que permita que la GPVI pueda unirse al colágeno, al igual que la GP Ia-IIa ,dando lugar a una adhesión firme y estable a la matriz sub-endotelial (Figura 10B) (99).

2.5.2 Secreción

Al ocurrir esto, provoca cambios muy importantes en las plaquetas. El primero es que el citoesqueleto se reacomoda, lo que conlleva al aplanamiento de las plaquetas y extensión de unos pseudópodos, para tapar la injuria. También hay activación de la fosfolipasa A2, que llevara a la libración del ácido araquidónico de los fosfolípidos que conforman la membrana, transformándose en prostaglandinas y tromboxano A2 (TxA2), que inducirá la vasoconstricción e induciendo al tapón local (96).

Conjuntamente los gránulos se unen con el sistema canalicular que se encuentra abierto en la membrana, para que el contenido de los gránulos sea librado, ya que, por ejemplo, los gránulos densos liberan ADP y serotonina, entre otras sustancias, también hay generación de trombina por la exposición de fosfatidilserina. Entonces tendremos estos agonistas plaquetarios solubles, encontrándose en altas concentraciones donde se encuentra la injuria lo que permitirá el reclutamiento de las demás plaquetas en circulación, para poder realizar el tapón (Figura 10B) (100).

2.5.3 Agregación

En esta parte aumenta el reclutamiento plaquetario a través de los agonistas y además para que el coagulo se vuelva estable se necesita la unión de fibrinógeno al complejo GP IIb-IIIa, lo que provocara la formación de una malla, además las plaquetas ayudaran en que se forme fibrina más rápido con sus fosfolípidos, desembocando en que ocurra la formación del tapón definitivo (101). Al mismo tiempo, los agonistas liberados en el proceso anterior se unirán a receptores proteicos acoplado a una proteína Gq, desencadenando una cascada de

señalización, llevando al aumento de los niveles del calcio en el citosol. Esto ocurre porque activaran a la Fosfolipasa C (PLC) (102), esta tiene dos isoformas, la primera influenciada por los receptores de adhesión y la segunda por los receptores unidos a los agonistas plaquetario (90). Entonces las PLC catalizan la hidrólisis del fosfatidilinositol 4-5 bifosfato (PIP₂), generando diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP₃). El DAG activara a la PKC con la ayuda del calcio, el cual es liberado gracias al IP₃, que tiene su receptor en las membranas del sistema tubular denso, donde se encuentra el calcio intracelular, enviándolo al citosol (103), desencadenando la liberación de los contenidos de los gránulos, junto la reorganización del citoesqueleto (102).

El citoesqueleto se remodela a través de interacciones con proteínas como la Calpaína, esta es una proteína pertenece a la familia cisteína proteasas citosólicas neutras dependientes de calcio, esta posee un subunidad catalítica (80 kDa) y una subunidad reguladora (28 kDa) que contiene el sitio de unión al calcio, entonces al activarse las plaquetas (104), llevando al aumento en los niveles de calcio citosólico, este se unirá y provocara un cambio conformacional, ocurriendo la autoescisión y la activación de la calpaína que provocara la proteólisis de las proteínas del citoesqueleto (105), remodelándolo y asociándolo con la membrana plasmática, facilitando cambios morfológicos y formando micropartículas, las cuales son desprendidas para pasar a circulación (Figura 10C) (106).

2.6 Micropartículas plaquetarias

Al plasma son liberadas las micropartículas (MP) de plaquetas y otras células en respuesta a los agonistas y al estrés por cizallamiento (Figura 11) (107). En estudios de marcadores de superficie se pudo observar que las MP plaquetarias en personas sanas son las más abundantes, llegando ser del 70%-90% de las que circulan en sangre, teniendo un rango aproximado de 100-1000/ μ L (108), estas siendo de pequeño tamaño, aproximadamente 0,1 a 1 μ m de diámetro (109), compuestas por una membrana interna y otra externa, esta última enriquecida por fosfatidilcolina y esfingomiélin, mientras que la capa interna contiene fosfatidilserina (FS) y fosfatidil-etanolamina, en una disposición estructural asimétrica que le confiere estabilidad a los MP. El descubrimiento de las micropartículas plaquetarias fue en un plasma pobre en plaquetas, donde se demostró que podían aumentar los niveles de trombina en el plasma, denominándolas polvo de plaquetas. Con las técnicas que hubieron

más adelante, se pudieron ver que tenían antígenos de superficie, donde las que se marcaban con anticuerpos anti-CD41 (o anti-CD42b) se denominaban micropartículas plaquetarias (110).

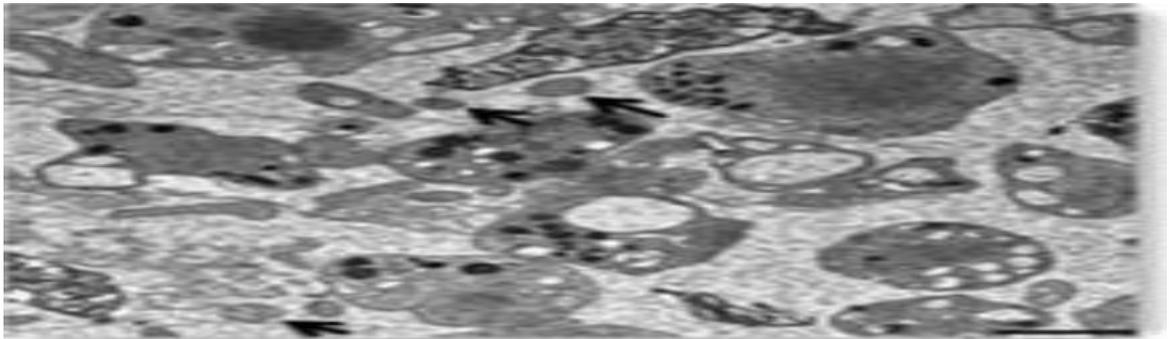


Figura 11. Microscopía electrónica de transmisión de plaquetas y MP. Al activarse las plaquetas con trombina, se forman MP indicadas con flechas negras. Tomado de Guo J. y cols. 2019 (111).

MP se consideran cada vez más importante en la comunicación de la plaqueta y célula diana (112), esto debido a que la MP una vez expulsadas, llevan un gran variedad de componentes citoplasmáticos, como son los ARNnc, aunque estos también pueden ser liberados al torrente sanguíneo directamente, pero serán más propensos a la hidrólisis (109). Los ARNnc que son transportados por MP pueden tener múltiples funciones y se parte de medidas terapéuticas en las enfermedades, ya que en los estudios de Michael J. y cols. las MP derivadas de plaquetas transferían miRs a los tumores, los cuales regulaban la expresión génica, suprimiendo el crecimiento de estos (107).

Por otro lado, tenemos a los ARNnc que también se han encontrado en las MP, donde su función modifica señales a nivel transcripcional, causando efectos en algunas enfermedades cardiovasculares (113). Por último Preußner y cols. aislaron MP derivadas de plaquetas activadas, induciendo su liberación, donde observaron mecanismo de exclusión selectiva de ARNcirc, llegando a la conclusión que estos representan una nueva forma de transferir información a células diana, lo que podrá tener efectos inhibitorios o estimuladores en las enfermedades, haciendo vital su estudio posterior (114). Por lo que en síntesis las MP pueden ser una forma de que las plaquetas activadas liberen ARNnc en varias enfermedades de distintos órganos, pero sin olvidar que se pueden expulsar directamente (98), por lo que esto entrega bases para ver los efectos causados por ARNnc plaquetarios en las EN (112).

3. ARN no Codificantes

Las tecnologías de secuenciación han tenido un avance extraordinario en las últimas décadas, llegando a mapear genomas completos de varias especies. Al ver el proyecto de Enciclopedia de elementos de ADN (ENCODE), se pudo visualizar e identificar los elementos funcionales del genoma humano, donde aproximadamente el 62% del transcriptoma son ARNnc (115), los cuales tienen una enorme relevancia ya sea a nivel biológico o patológico, porque a pesar que los ARNnc no codifican proteínas, si consiguen afectar e influir en la expresión de estas, atribuyéndoles muchos mecanismos que todavía son cuestionados y otros aún no se pueden dilucidar (116).

Los ARNnc se dividen según su longitud, en ARNlnc con más de 200 nucleótidos y ARN cortos no codificantes (ARNncc) con una extensión mucho menor (117), además los estudios con las herramientas de secuenciación han permitido la caracterización de miles de ARNnc, siendo los más influyentes los miRs, pequeños ARN interferentes (ARNsi), ARN que interactúan con PIWI (ARNpi), ARN de iniciación de la transcripción(ARNit), pequeño ARN de telómero (ARNtels), pequeños ARN nucleolares (ARNsn), ARNcirc, ARNlnc, entre otros, también en este grupo se encuentran los ARNr y el ARNt (Figura 12) (118).

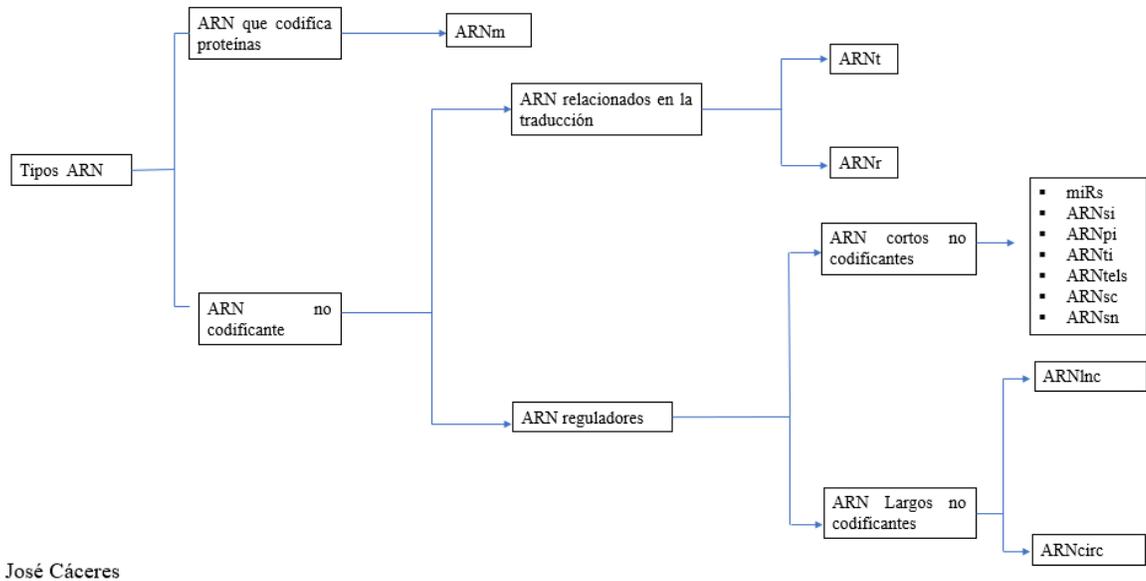


Figura 12. Esquematización de los tipos de ARN. Se puede observar los tipos ARN, separados en ARN que codifican las proteínas y los que no, dentro de estos últimos están los ARN que tienen mayor relevancia en la revisión, siendo miRs, ARNlnc y ARNcirc.

Son muchas las funciones que pueden tener las ARNnc, por lo mismo en los últimos años los ensayos clínicos han obtenido mucha evidencia experimental útil, que permite relacionarlos como posibles tratamientos de muchas enfermedades. Las investigaciones más avanzadas son las que se relacionan a los miRs (119), pero cada vez es más difícil estudiarlos de forma aislada, esto debido a que los miRs interaccionan funcionalmente con otros ARNnc, como los ARNcirc y los ARNlnc, para poder ser mucho más estables. Pero también estos últimos ARNnc pueden regular activamente la abundancia de miRs, donde los mecanismos utilizados es el secuestro, para que se exprese o no cierta proteína (120). Debido a esto, las mutaciones entre las interacciones que ocurren a nivel del ARN serian claves para que se desencadene un proceso patológico (121), por lo que a continuación se explicara la síntesis y función de los 3 ARN mencionados anteriormente (miRs, ARNcirc y ARNlnc).

3.1 miRs

3.1.1 Biosíntesis de miRs

Esto fueron descubiertos en el año 1993 por primera vez en el nemátodo *Caenorhabditis elegans*, pero años más tarde causaron revuelo, debido a sus funciones y otras que aún no se

conocían (122). Clasificándose en el grupo de ARNnc cortos, con una longitud aproximadamente 18 a 30 nucleótidos, además como se ha nombrado anteriormente son claves en procesos biológicos y también patológicos (123).

La síntesis comienza con la transcripción de los genes de los miRs a través de la ARN polimerasa II (Pol II) en el núcleo, donde se crean los miRs primarios (pri-miRs) que poseen una forma de horquilla, posteriormente estos van a ser cortados por la enzima DROSHA y su cofactor DGCR8, liberando aproximadamente de 60-70 nucleótidos creando los pre-miRs (124). Estos también tendrán forma de horquilla, los cuales para poder salir del núcleo al citoplasma es necesario la exportin-5 (XPO5) en complejo con Ran-GTP, una vez ahí el pre-miRs será escindido muy próximo al bucle por el DICER 1 que es una ribonucleasa miembro de la familia ARNasa III que también estará acoplado con la proteína de unión a ARN sensible a la transactivación (TRBP o TARBP2), estas proteínas dejarán una molécula de doble cadena llamada miRs dúplex con una longitud aproximada de 22 nucleótidos (125).

El paso final para que se cree el miRs maduro, es la participación del complejo llamado silenciador inducido por miRs (miRISC), el cual desenrollará las dos cadenas y una de ellas sea degradada, es necesario decir que para que se forme este complejo se deben unir las proteínas Argonauta (AGO1, AGO2, AGO3 o AGO4), la cual llevará al miRs maduro para que realice su acción sobre el ARNm diana (Figura 13) (126).

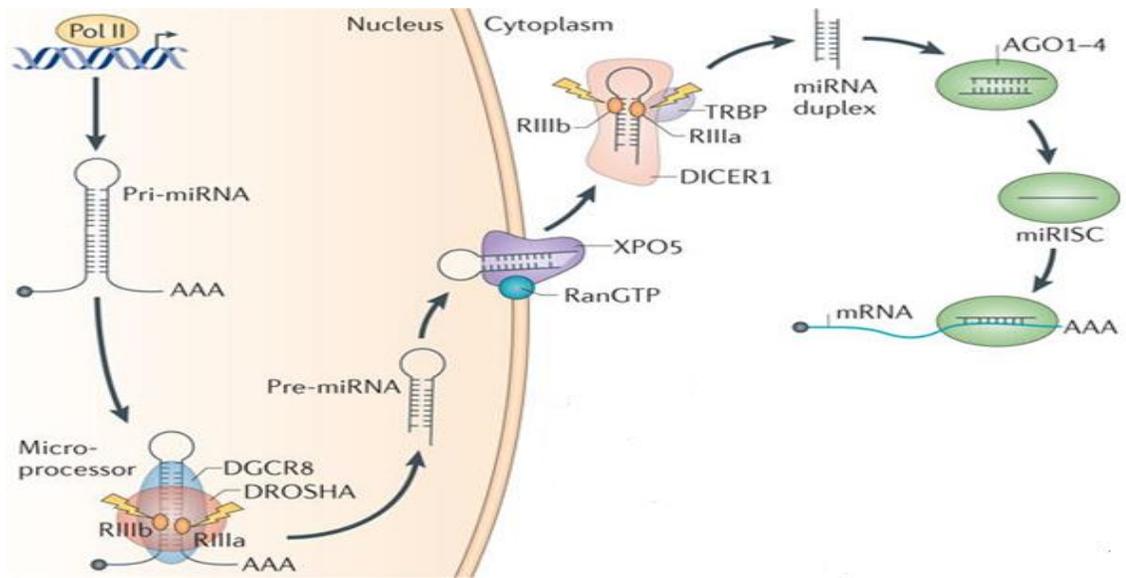


Figura 13. biosíntesis de los miRs. Los genes de microARN (miARN) se transcriben como miARN primarios (pri-miARN) mediante la ARN polimerasa II (Pol II) en el núcleo. El microprocesador escinde los pri-miRs largos, que incluyen DROSHA y la región crítica 8 del síndrome de Di George (DGCR8), para producir los miRs precursores (pre-miRs). Los pre-miRs son luego exportados desde el núcleo al citoplasma por exportin 5 (XPO5) y luego procesados por DICER1, una enzima ribonucleasa III (RIII) que produce los miRs maduros. Una cadena del miRs maduro (la cadena guía) se carga en el complejo silenciador inducido por miRs (miRISC), que contiene las proteínas DICER1 y Argonauta (AGO), para realizar su acción sobre el ARNm. Tomado de Lin S. y cols. (2015) (124).

Lo descrito se considera la vía de biosíntesis de miRs canónica, pues los genes para la transcripción de estos están generalmente encerrados dentro de regiones intrónicas, pero en los últimos años, se observó que hay biosíntesis no canónicas donde implica algunos elementos de la ruta clásica, pero el origen genómico difiere, ejemplos de estos es un tipo particular de miRs que se llama mirtron, además de tener una variante denominada sintrom, los cuales serán independientes del complejo DROSHA/DGCR8 y procesados por la maquinaria de empalme del ARNm (127).

3.1.2 Función de los miRs

La importancia de los miRs se basa en que pueden inhibir o degradar genes diana de ARNm, ya sea parcial o totalmente, además se presume que la mayoría de estos ARNc cortos se dirigen a cientos de ARNm y los sitios donde deben unirse ya están predichos (128).

Esta región específica de los miRs maduros que posee una longitud aproximadamente de aproximadamente 6 a 8 nucleótidos, la cual es denominada región no traducida (UTR) del

ARNm 3' permitiendo al ARNnc que modifique y regule la expresión de las proteínas, ocasionando que cada uno de estos ARN pequeños regule la expresión de cientos de genes, generalmente uniéndose a la región no traducida (UTR) del ARNm 3' (127). Por lo que para detener la traducción del ARNm la hibridación debe ser parcial, pero si la acción es eliminar o degradar al ARN blanco es necesario que la homología sea total (Figura 14) (129), no obstante las funciones de los miRs no solo se limitan a la supresión de la expresión génica, ya que pueden inducir la traducción específica de ARNm para la formación de proteínas (130).

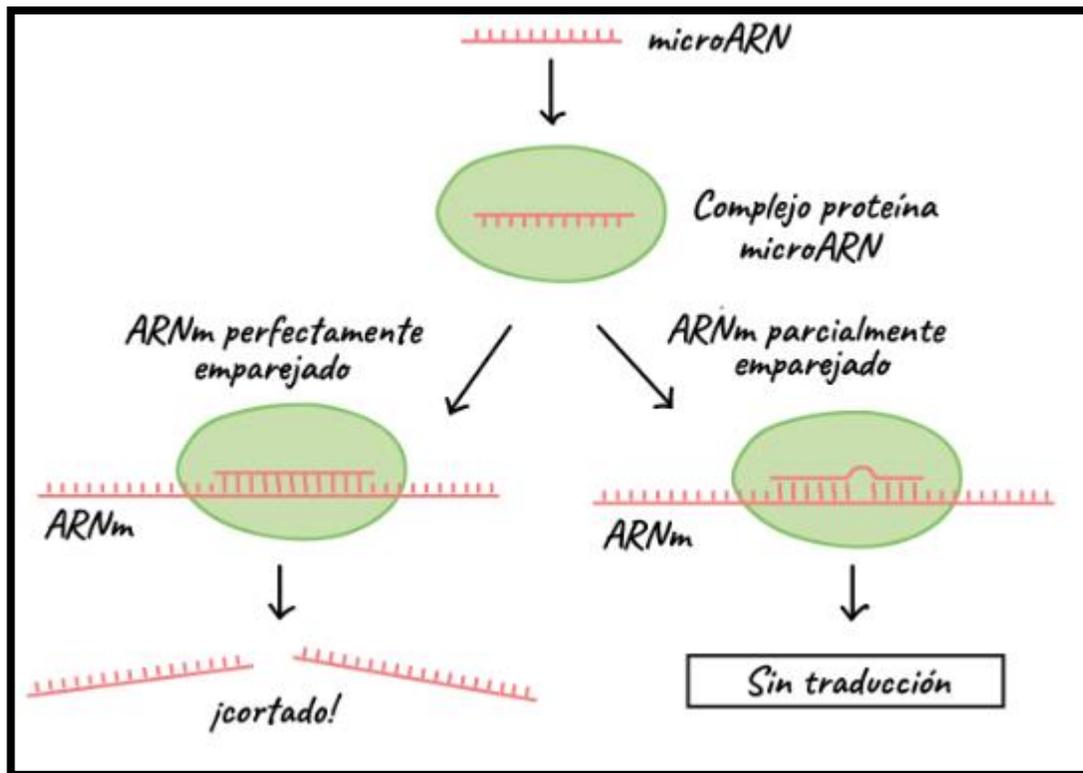


Figura 14. Esquematación de la acción del miRs sobre el ARNm. Se representa una de las funciones que posee el miRs, donde interaccionara con el ARNm, si el emparejamiento es parcial, no habrá traducción de proteínas, pero si el emparejamiento es total, el ARNm mensajero será degradado, modificando la expresión génica. Tomado de Academy K. (2016) (131).

Por lo anteriormente descrito es esencial indicar que los cambios en los niveles de los miRs, aunque sea mínimos, ocasionan o predisponen a padecer alguna enfermedad. Por lo mismo la dirección de las investigaciones están destinadas a ocuparlos como tratamiento terapéuticos (128). Además de que los miRs son fácilmente obtenibles para sus análisis, pues

no solo se encuentran intracelularmente sino que es posible detectarlos en varios fluidos corporales (132).

La base de datos más ocupada por la comunidad científica es mirbase, la cual es una herramienta de búsqueda de secuencias y publicaciones relacionadas a los miRs.

3.2 ARNlnc

3.2.1 Biosíntesis de ARNlnc

Los ARNlnc poseen una longitud mayor a 200 nucleótidos, donde la mayoría son sintetizados de la misma manera que los ARNm, actuando en la transcripción de estos la ARN polimerasa II (ARNPII), aunque hay algunos donde actúa la ARN polimerasa III (ARNPIII) o la ARN polimerasa nuclear de polipéptido único (ARNPnpu) (133).

La transcripción de los ARNlnc comparten muchas características con los ARNm, como tener cap-5' o una poliadenilación en el extremo 3', donde se pueden dividir según la ubicación a nivel genómico, de los cuales tendremos los ARN intergénicos largos no codificantes (ARNlinc) que se encuentran entre los genes codificantes (134), también están los ARNlnci que se generan del empalme alternativo, pudiendo actuar la ARNPIII o la ARNPnpu y se situaran en los intrones de los genes que producen proteínas. Sin embargo, estos pues contener algunas secuencias exónicas, otros son los ARNlnc antisentidos naturales (NAT), donde la ARNPIII los sintetizaran en una orientación opuesta al gen codificante, teniendo un tamaño muy variable (130), además hay unos ARNlnc conocidos como bidireccionales (ARNlncB), siendo transcritos en dos direcciones muy próximas a los sitios de genes codificantes (menos de 1000 nucleótidos), una característica esencial que tienen es que el patrón de expresión es muy parecido al de los ARNm (Figura 15). Por lo mismo es muy importante saber sobre su función y en que procesos están involucrados (133).

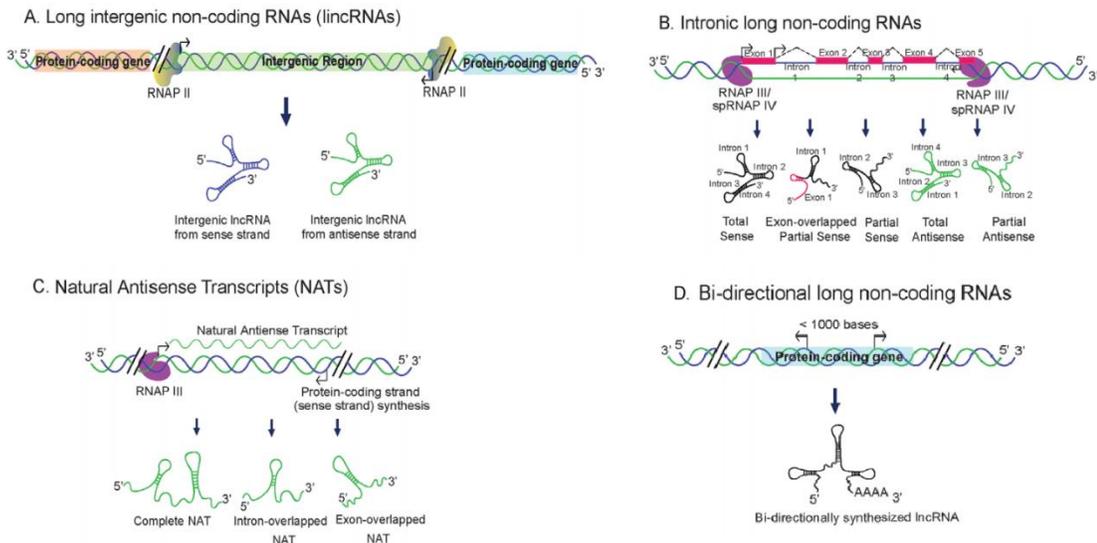


Figura 15. Representación de la biogénesis de ARNlnc. **A.** ARNlinc procesados por la ARNPII a partir de regiones intergénicas (color verde). **B.** ARNlnci sintetizados por la ARNPIII o la ARNPnpu de distintas regiones intrónicas y algunas veces con secuencias exónicas. **C.** biosíntesis de los NAT a través de la ARNPIII, pudiendo haber varias formas. **D.** ARNlncB sintetizados por secuencias cercanas a 1000 nucleótidos de regiones codificantes, donde el procesamiento se realiza en ambos sentidos. Tomado de Khandelwal A. (2015) (133).

3.2.2 Función de ARNlnc

La caracterización funcional de todos los ARNlnc aún está lejos por ser descubierta, sin embargo, están implicados en muchas funciones biológicas (135), Dependiendo donde se encuentren (nucleares, nucleolares o citoplasmáticos), sería su función, ejemplo de esto son los ARNlnc nucleares donde se postula que pueden modificar histonas o regularlas transcripcionalmente (136), además interactúan con los genes que transcriben ciertas proteínas, también pueden unirse a partes específicas de la transcripción para que la maquinaria genética no se pueda unir al ADN, pueden modular a otros ARNnc para que no realicen su función, ejemplos de estos son los miRs, ser parte del ensamblaje de macromoléculas (135) y los últimos estudios, donde se ocuparon perfiles de ribosomas, además de espectrometría de masas, encontraron en los ARNlnc un marco de lectura abierto, que le permite a estos ARN poder traducir proteínas (137).

Por otro lado, debido a que participan en múltiples rutas de regulación de expresión génica, cualquier alteración o mutación podría desencadenar algún proceso patológico (138), por eso lo importante de los estudios que se realizan cada vez más seguido a estos tipos de ARN, aunque su investigación se dificulta debido a que son propensos a que los hidrolicen una ribonucleasa (RNasa), esto específicamente porque su secuencia es muy larga. Además de que se presenta en niveles bajo en suero y plasma en persona que no presenten algún daño (139), por lo mismo para ayudar a los investigadores a entender mejor a los ARNlnc se han creado muchas bases de datos, ejemplo de estos es la LncRNADisease que recauda toda la información relacionada de los ARNlnc y las enfermedades verificadas en experimentos, otra es lncRNADB que proporciona una lista de todos los ARNlnc conocidos que tengan alguna función biológica en células eucariotas o LNCipedia donde se anotan las secuencias de transcripciones de ARNlnc humano, esto demostrando que los nuevos avances tecnológicos traen consigo mayor información para entender estos ARN que antes no se les atribuía ninguna función (135).

3.3 ARNcirc

3.3.1 Biosíntesis de ARNcirc

En 1976 fueron descritos por primera vez en virus, aunque unos años más tarde también se encontraron en células eucariotas, pero solo fueron considerados como un error en el empalme (140), pero con las tecnologías de secuenciación se descubrieron una gran cantidad, donde los múltiples estudios realizados arrojaron que algunos participaban tanto en procesos biológicos como patológicos, por lo que aumentó su interés en la comunidad científica (141).

Estos son monocatenarios, pero como su nombre lo indica son de naturaleza circular, careciendo de la cap-5 y la cola poli-A, al tener esta característica en su estructura les otorga una alta resistencia a su degradación (142), además se encuentran varios subtipos de ARNcirc, están los ARNcirc exónicos (ARNcirce), pudiendo ser sintetizados por uno o más exones, también se encuentran los ARNcirc intrónicos (ARNcirci), el cual solo está formado por intrones, la combinación de exones e intrones generaron al ARNcirc exónico-intrónico (ARNcircEI) y el último es el ARNcirc intrónico de ARNt (ARNcircit) en el cual ocurre un empalme de un intrón del pre-ARNt, pero los principales descritos son ARNcirce (141).

La biosíntesis dependerá de lo que ocurre en el proceso de splicing para la creación del ARNm, donde normalmente del pre-ARNm se eliminan los intrones quedando solos los exones y así obtener un ARNm maduro (143), pero hay veces que esto no ocurre, ya que el spliceosoma en vez de unir en el empalme de un exón adyacente con otro aguas abajo que es lo que ocurre normalmente, el exón involucrado se unirá de su parte 3' a la parte 5' del exón contiguo aguas arriba, lo que originara que se forme esta forma de bucle entre estos dos exón conocido como cabeza cola (ARNcirc), posteriormente se eliminara el intrón lariar, que es conocido por este nombre porque tiene forma de lazo, también puede ocurrir que se forme un ARNcirc con un solo exón, el cual se acoplará de 3' a 5' de su misma estructura (144), otro mecanismo descrito recientemente para la formación de ARNcirc, es a través de proteínas de unión de ARN(RBP), encontrándose la proteína Quaking (QKI) y la proteína Muscleblind (MBL), que tienen la posibilidad de unir a intrones cercanos formándose el ARNcirc, esto se logra debido a que las RBP se unen a un intrón agua arriba y otra se pegará a un intrón agua abajo, para después atraerse entre ellas y formar la unión, si se eliminan los intrones en su totalidad del bucle sería un ARNcirc, pero si se conserva secuencias intrónicas el que se sintetiza finalmente será un ARNcircEI (145). Los últimos ARN descritos también se pueden originar si en los intrones que componen el ARNcirc, tienen secuencias repetidas específicas invertidas, las cuales se complementaran y esto les permitirá unirse formando el ARNcircEI, algunas de estas secuencias repetidas son conocidas como ALU, presentándose casi en la mitad de los casos cuando se sintetiza este ARN (143).

Por otro lado, tenemos los ARNcirci donde hay unas secuencias de consenso en el mismo intrón, las cuales por un lado están enriquecidas por 7 nucleótidos de GU y al otro extremo del intrón 11 nucleótidos de C, entonces al momento de eliminarse los intrones para formar al ARNm estas secuencias del intrón se unirán conformando al ARNcirci (146). Por último tenemos al ARNcircit, el que se sintetiza en el empalme del pre-ARNt, donde las endonucleasas cortaran este pre-ARN para que se pueda formar el ARNt maduro, pero las secuencias intrónicas que son liberadas puede ser degradadas o unirse entre los extremos para la crear al ARNcirc (Figura 16) (142).

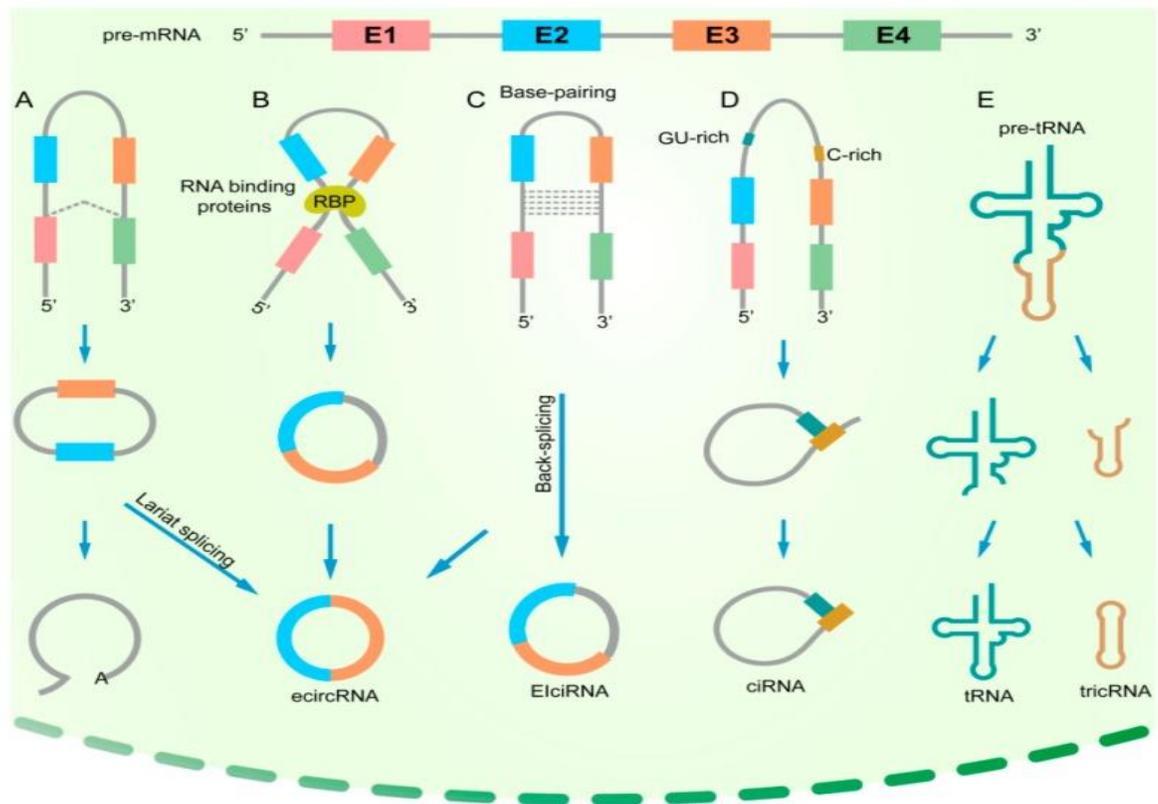


Figura 16 Biogénesis de ARNcirc. **A.** Circularización impulsada por Lariat. Cuando se empalma un pre-ARNm, el hidroxilo 3' del exón aguas arriba interactúa con el fosfato 5' del exón aguas abajo para formar un enlace covalente, produciendo ARNcirc liberándose el intrón lariat. **B.** Circularización dirigida por la proteína de unión a ARN (RBP), promoviendo la interacción del intrón aguas abajo y el intrón aguas arriba, causando la formación de un ARNcirc. **C.** Circularización impulsada por emparejamiento de bases. Los intrones en sentido descendente y los intrones en sentido ascendente están emparejados en base a secuencias de repetición inversa o complementarias. Los intrones se eliminan o retienen para formar ARNcirc o ARNcircEI. **D.** Biosíntesis ARNcirci, donde se unirán regiones ricas de GU de 7 nt y un elemento rico en C de 11 nt, llevando a la formación de este. **E.** Formación del ARNcircit, donde las enzimas de empalme de ARNt dividen el pre-ARNt en dos partes, el ARNt maduro y la formación de ARNcircit por un enlace fosfodiéster 3'-5'. Tomado de Zhao X. y cols. (2019) (141).

3.3.2 Función del ARNcirc

La variedad de funciones que pueden desempeñar los ARNcirc los vuelve muy importantes en las futuras investigaciones para tratar enfermedades, ejemplo de esto es que son capaces de actuar y regular negativamente los niveles de expresión de los miRs, también pueden inhibir el ciclo celular, donde bloqueara específicamente el paso de la fase G1 a la S(140), además pueden estabilizar a los ARNm haciendo que se puedan expresar, por lo que son fuertes reguladores de la expresión génica y algunos estudios se han observado que algunos

de estos ARNcirc tienen potencial para traducirse en proteínas, esto se ha podido comprobar solamente *in vitro*, donde estos ARN tendrán secuencias IRES (sitio interno de entrada al ribosoma), pudiendo unirse a subunidad 40S del ribosoma, iniciándose la traducción o puede tener el ARNcirc un marco de lectura abierto infinito (ORF), en el cual también se traducirán las proteínas, pero estos ARNcirc deben tener secuencias exónicas, aunque aún faltan muchos estudios que puedan comprobar que esto puede ocurrir biológicamente (147).

Con lo descrito anteriormente los ARNcirc participan activamente en procesos biológicos, pero se han encontrado hallazgos de que estos estarían implicados en muchas enfermedades, como cardiovasculares, inmunes, cáncer o EN, siendo estas últimas de gran importancia en esta revisión (148).

Por lo que en resumen los 3 ARNnc descritos, se relacionan directamente con las EN, donde su expresión o carencia podría ser un desencadenante de las enfermedades, además de que estos se encuentran en altos niveles en plaquetas y estas a su vez aumentada en los procesos patológicos por lo que no es raro intuir que los ARNnc de plaquetas podrían ser dianas terapéuticas para las EN, por lo tanto a continuación nos enfocaremos en ARNnc específicos que podrían conllevar a producir las EN mencionadas al comienzo de la revisión.

4. ARNnc plaquetario en las EN

El envejecimiento es clave en las EN, esto debido a que los mecanismos fisiológicos se van deteriorando, conllevando a que se produzcan las enfermedades, ejemplo de estas desregulaciones son la disfunción mitocondrial, agregación patológica de proteínas, inflamación, aumento de ROS y mutaciones a nivel genético (149). Los ARNnc que ya describieron, se han observado en distintas concentraciones en las EN, por lo que su desregulación es clave al momento de la progresión de la enfermedad (150).

Por otro lado, las plaquetas se relacionan en una gran cantidad de EN y el envejecimiento, ya que se observa una hiperactividad estas (71), además se ha descrito que cuentan considerable pool de ARNnc (85), por lo que no es raro que el ARNnc plaquetario influya en las EN, lo cual se explicara a continuación.

4.1 miRs plaquetario en las EN

Las primeras investigaciones que relacionaron los miRs con las plaquetas fueron realizadas el 2009 por Landry y cols., donde tuvieron que purificarlas para que no hubiera influencias de otras células sobre los miRs, informándose un total de 219 miRs a través de la aplicación de perfiles de microarrays. Años después Landry y cols. con la técnica de secuenciación de próxima generación (NGS), donde describieron aproximadamente 500 miRs presentes en plaquetas, siendo la familia let-7 casi la mitad (Figura 17) (151). Posterior a esto, Bray y cols. examinaron los miARN de plaquetas en 4 voluntarios sin ninguna enfermedad base, elevando a casi 750 miRs descubiertos hasta ese entonces, ahora se sabe que las plaquetas tienen aproximadamente el 30% de los miRs humanos maduros (152)

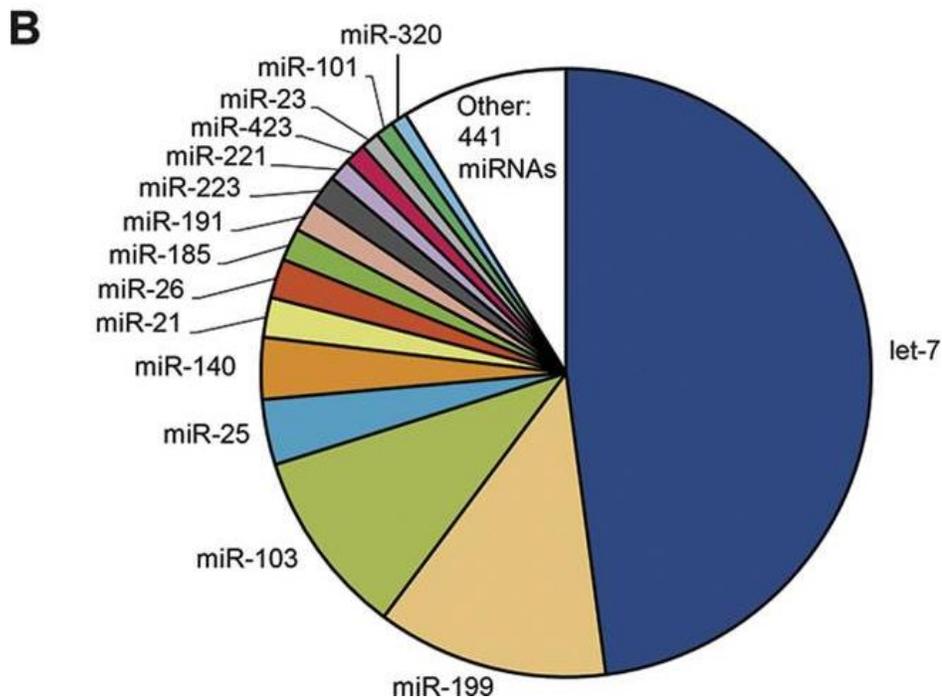


Figura 17. Distribución de las 15 familias de miRs más abundante de plaquetas humanas. La familia let-7 representa casi el 50% de un total de 492 miRs maduros diferentes, además estas familias son el 90% del total de miRs plaquetario. Tomado de Plé H. y cols. (2012) (151).

La evidencia que implica a los miRs plaquetario en las EN es bastante, pues se ha demostrado la desregulación de los niveles de estos en sangre y cerebro de pacientes con alguna EN, donde su alteración puede contribuir en la neurodegeneración (153), estos pueden aumentar o disminuir, pero el mecanismo aún no está del todo claro, estudios postulan que la liberación de los miRs puede ser de manera selectivas, esto dependiendo de las señales que reciba del ambiente, como es el caso de la inflamación en las EN (154) o por la activación plaquetaria a través de MP (Figura 18) (152). También Elgheznawy y cols. descubrieron el año 2015 que la liberación de los miRs por parte de las plaquetas hiperactivas dependía de calpaína, este estudio se realizó en pacientes diabéticos donde al activarse las plaquetas, desencadena el aumento de calcio y por ende la activación de la calpaína, la cual generaría la desactivación de DICER, el cual es clave en la biosíntesis de los miRs generando su disminución. El estudio se centró en miR-223 siendo uno de los más estudiados en las plaquetas, donde se confirmó la disminución de este al aumentar los niveles de calpaína, además les fue posible demostrar disminuciones en los niveles de miR-143 y miR-155, pero ocurrió todo lo contrario en el miR-451, que no es regulado por DICER (155). Por lo que a

continuación se mostraran los distintos miRs plaquetario que influyen en la EA, EP, EH y ELA.

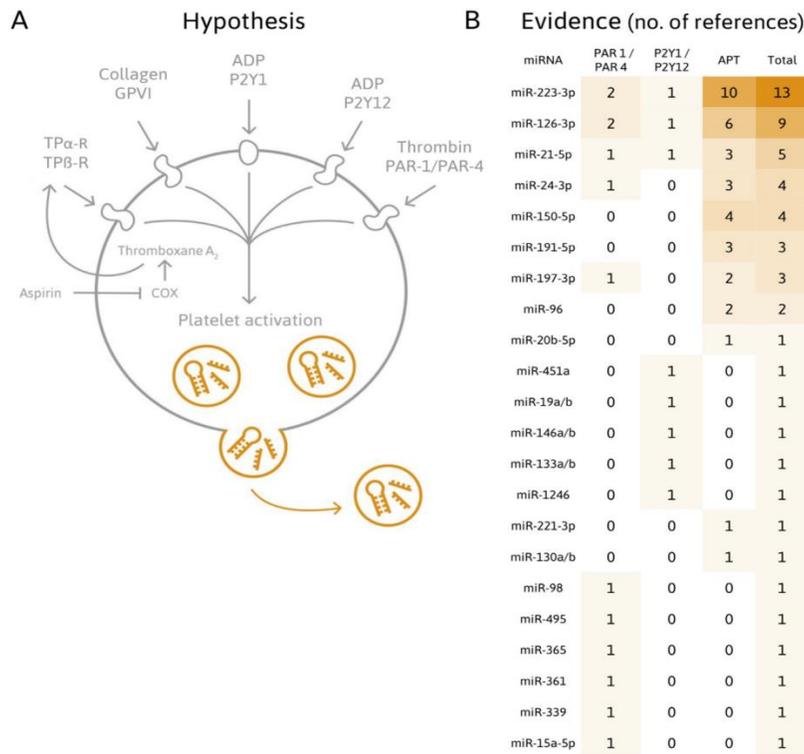


Figura 18. Secreción de miRs por activación plaquetaria. Esquema y tabla de liberación de miRs por medio de MP tras la activación plaquetaria mediante agonistas. Tomado de Krammer T. y cols. (2020) (152).

4.1.1. miRs plaquetarios en la EA

4.1.1.1 miR-26b

Este miR se ubica en el cromosoma humano 2q35, expresándose abundantemente en el sistema nervioso central y en las plaquetas (156), además se ha observado que aumenta sus niveles en la EA, esto se corrobora en el estudio de Absalon y cols. que a través de una PCR en tiempo real, donde verifico que la expresión de este miR era mucho mayor en pacientes que tenían deterioro cognitivo leve (DCL) que serían las etapas más tempranas de la EA (Braak III) y pacientes con EA severo (Braak VI), a diferencia de los controles que era mucho menor. En ese mismo estudio se observó que la sobreexpresión de miR-26b, provoca un ciclo celular Aberrante en las neuronas, esto debido a que estas células no pudieron pasar a la fase G2, quedándose en las fases G1 o en la S, pues el miR-26b degrada al ARNm de

la proteína del retinoblastoma (Rb), el cual es un potente supresor de tumores debido a que regula la fase G1 y S en las células del sistema nervioso (157), entonces al disminuir los niveles de esta proteína, provoca que haya una regulación negativa de p27 que es el inhibidor de Cdk5, este último es la proteína quinasa dependiente de ciclina 5 (Cdk5), que tiene como función principal la regulación de la arquitectura de los microtúbulos del sistema nervioso central, al inhibirse el p27 permite la elevación citoplasmática de Cdk5, causando la hiperfosforilación de Tau y la generación de los ovillos neurofibrilares (158).

4.1.1.2 miR-146a-5p

La expresión de este miR es muy elevada tanto en circulación periférica como en el cerebro de los pacientes que con la EA, siendo fundamental en la neuroinflamación que provocara la degeneración neuronal, esto ocurre en los primeros estadios de la enfermedad, pues en varios estudios se analizó miR-146a-5p donde en los estadios más tempranos este aumentaba, pero en Braak IV(estadios más tardíos) son regulados negativamente, por lo que se postula que sería un buen biomarcador de inicio temprano de la enfermedad (159). Además se ha demostrado que el miR-146a-5p se dirige particularmente al factor de complemento H (CFH), que tienen como función la regulación de la respuesta inmune, ya que inhibe los depósitos de C3b en la superficie celular (160), provocando que el sistema del complemento no pueda realizar su función, también este miR está dirigido contra los ARNm de la quinasa-1 (IRAK-1), contribuyendo a la alteración del sistema inmune, conllevando a una aguda neuroinflamación (161) (162).

Por otro lado, IRAK-1 que posee la bobina enrollada asociada al gen rho (ROCK1), donde este se unirá a la proteína PTEN, la cual tiene la función de defosforilar a Tau, pero como miR-146a-5p suprime a IRAK-1 no podrá ocurrir el proceso mencionado, acumulándose Tau y creándose los ovillos neurofibrilares característicos de la EA. Además se ha visto que este miR-146a-5p tiene funciones similares en EP y EH (163).

4.1.1.3 miR-107

La regulación negativa o disminución de este miR se ha asociados a etapas tempranas de la EA, donde este miR tiene como objetivo al ARNm de la enzima 1 de corte de proteína precursora de amiloide del sitio β (BACE1) (164), el cual va a codificar la enzima β -secretasa que transformara la APP a péptidos $A\beta$ (149) (165).

La alteración de BACE1 es determinante en la patogénesis de EA, al estar en gran cantidad en neuronas, pues el miR-107 disminuye en la materia gris cortical cerebral cuando inicia la enfermedad, Wang y cols. determinaron que este miR tiene 5 diferentes sitios unión en el ARNm de BACE1 lo que permite regularlo, pero al disminuir en esta patología este se puede transcribir en exceso lo que ayudara a que aumente aún más los depósitos de A β (Figura 19) (164).

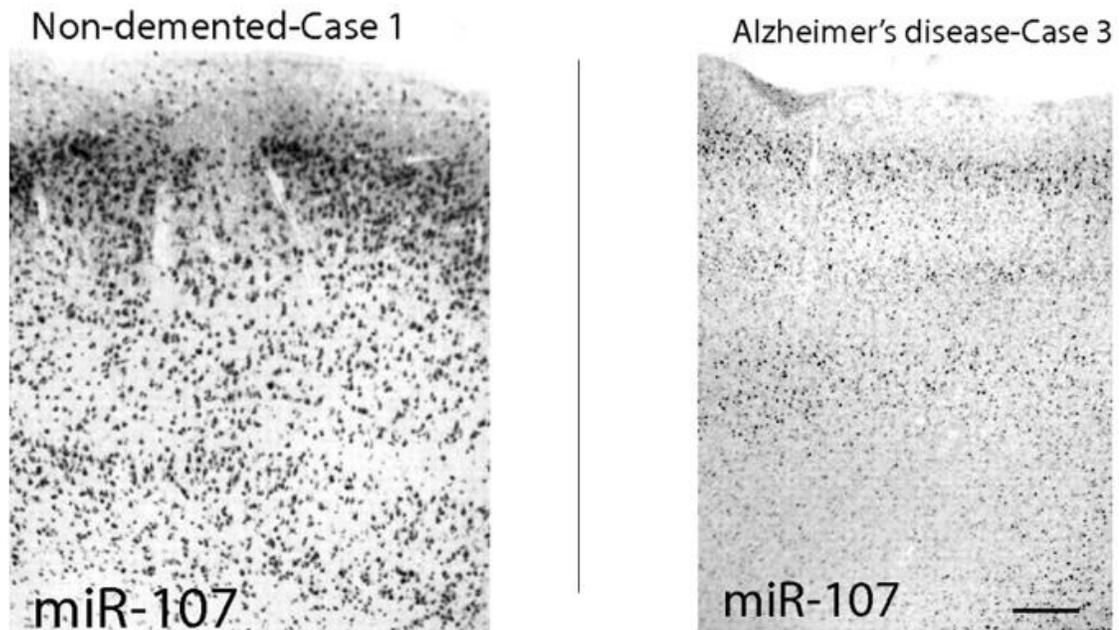


Figura 19. Comparación de expresión de miR-107 en cerebros con EA y controles. Se observa una disminución profunda de miR-7 en la lámina cortical profunda del cerebro con EA en relación con los controles de personas mayores no dementes. Tomado de Wang W. y cols. (2008) (164).

4.1.1.4 miR-101

En la EA este miR se encuentra en muy bajos niveles en comparación con personas sanas, estudios realizados al ARNm de la proteína APP han entregado evidencia que se esté es regulado directamente por miRs, donde miR-101 tiene dos regiones de unión al ARNm de APP (166). Investigaciones de este miR en células primarias del hipocampo ratas posnatal, respaldaron que miR-101 reprime la expresión de APP (167).

Por otro lado, la Ciclooxygenasa 2 (COX-2), que tiene como función mediar varios procesos de inflamación, encontrándose en altos niveles en cáncer y en las EN, siendo

fundamental para la biosíntesis de las prostaglandinas E2 (PGE2), donde esta prostaglandina provoca que se genere más ARNm de la proteína APP, aumentando la producción de péptidos A β , que agudizaría la EA (168). Pero COX-2 es fuertemente regulado por miR-101, por lo que se considera esencial para la protección del sistema nervioso, además de ser un posible tratamiento para la EA (169).

4.1.2 miRs plaquetarios en la EP

4.1.2.1 miR-34

Tanto como miR-34b y miR-34c se ha evidenciado que están disminuidos en los pacientes de EP, al igual que las proteínas PARKIN que tienen como función eliminar a las mitocondrias dañadas a través mecanismo de autofagia o por proteasoma (170) y la proteína deglycase (DJ-1) o que se conoce como la proteína 7 de la EP, debido a que es codificada por el gen PARK7, donde su principal función es la inhibición de la agregación de α -sinucleína (171), para poder comprobar estos postulados, se trabajó con células de neuroblastoma SH-SY5Y, ocupadas en estos estudios debido a que expresan marcadores dopaminérgicos, donde se observó si este miR tenía relación con los ARNm con PARKIN y DJ-1, pero no se llegó nada concluyente (172), por otro lado miR-34b tienen dos regiones de unión al ARNm α -sinucleína y miR-34c solo uno, donde la sobreexpresión de estos miRs bajo significativamente la expresión de α -sinucleína, por lo que los niveles reducidos de la familia de los miR-34 que están en los pacientes con Parkinson son determinantes en la patología (173).

4.1.2.2 miR-155

En varias enfermedades este miR se relaciona con la inflamación, como por ejemplo en EA, EP o ELA, donde todos estos estudios llegaron a la conclusión que mir-155 es un regulador de la cascada de señalización en varias EN, en el caso de la EP miR-155 se caracteriza por aumentar la producción de citoquinas proinflamatorias, donde se postula que al aumentar la agregación de la proteína α -sinucleína conllevaría a que se agudice la función de miR-155. Lo anterior se comprobó en un experimento realizado en un modelo de ratón AAV2-SYN de EP, donde al provocar deleciones en el miR-155, las respuestas inflamatorias se volvían débiles y no había pérdida de neuronas dopaminérgicas, concluyendo que miR-155 actúa tempranamente en la patogénesis de la EP. Por lo que este miR puede ser un

objetivo para tratar trastornos neuroinflamatorios o utilizarse como biomarcador de la enfermedades, debido a su aumento (174).

En otro estudio se investigó 4 miRs (miR-155, miR-146a-5p, miR-132-3p y miR-26a-5p), donde se observó una regulación positiva de miR-155 en pacientes con la EP, el alza de este miR suprimió la expresión de moléculas antiinflamatorias como SOCS-1 y SOCS-3, además esta fue la primera investigación realizada en humanos, por lo que concuerda con los otros trabajos hechos en modelos de ratones (175).

Por otro lado, en el tratamiento de la EP estos autores observaron que miR-155 disminuía si los pacientes eran tratado con levodopa, donde no se conoce el mecanismo de este medicamento sobre miR-155, pero al aumentar las dosis de levodopa, disminuye en mayor nivel este miR, por lo que esto deja como premisa que estos nos permitirá regular el tratamiento de los pacientes con la EP y evaluar la progresión de la enfermedad, pero aún se necesita más investigaciones para conocer el mecanismo molecular de la acción del medicamento sobre los miRs (175).

4.1.2.3 miR-133b

En la EP los niveles de miR-133b están disminuidos, donde este miRs se relaciona con la homeobox 3 hipofisaria (Pitx3) que tiene como función hacer que aumente este miR-133b, lo que a su vez causara una regulación negativa de Pitx3, debió que este miR degradara su ARNm, por lo que se van regulando. Al estar deficiente este miR en las neuronas dopaminérgicas de personas con EP, se cree que se relaciona que con el envejecimiento, donde este circuito de regulación estará deteriorado, por lo que no se podrá transcribir (176), pero por otro lado, Heyer y cols. no evidenciaron algún efecto relevante de miR-133b sobre el número de neuronas dopaminérgicas de ratones durante el envejecimiento (177), por lo que aún no hay evidencia suficiente para indicar que miR-133b puede desencadenar la EP o su disminución puede deberse a una consecuencia de la pérdida de las neuronas dopaminérgicas, por lo que se sugiere seguir investigando la relación del miR-133 y EP (178).

4.1.3 miR plaquetario en EH

4.1.3.1 miR-22

miR vital para muchos procesos anti-neurodegenerativos, debido a que puede inhibir la apoptosis, regulando genes como MAPK14 o p53inp1, además en la EH regula a los ARNm Rcor1, HDAC4 que están relacionados con la patología de la enfermedad (179), pero en la EH miR-22 se encuentra disminuido, al estar regulado a la baja los ARNm de HDAC4 y Rcor1 se transcriben en gran medida, en el primer caso el aumento de la HDAC4 a través de un proceso de hipoacetilación de histonas silenciará genes, aumentando la neurodegeneración (180).

Por otro lado, Rcor1 es un regulador de la expresión génica en neuronas, estando hiperactivo en la EH, la función de esta proteína es ser un correpresor de la vía RE1/NRSF para la inhibición del gen de BDNF (181), donde en condiciones normales la proteína huntingtina secuestra al elemento represor 1 (RE1) y al silenciador restrictivo de neuronas (NRSE), para que se pueda transcribir el gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) cortical, que tienen como función modular la plasticidad neuronal y factor de supervivencia para las neuronas estriales y corticales, pero cuando la huntingtina está mutada el RE1/NRSF se empezarán a acumular en el núcleo y reprimirá al BDNF (182), por lo que las investigaciones realizadas al miR-22 lo posicionan como un potencial tratamiento de la EH.

4.1.4 miR plaquetario en ELA

4.1.4.1 miR-155

Regulador de múltiples procesos tanto patológicos como fisiológicos, pero siendo clave en la inflamación, donde bajos niveles de expresión de es miR-155, disminuye considerablemente la inflamación y la regeneración de tejidos se ve potenciada (183). miR-155 está elevado en tejido de la médula espinal de paciente con ELA familiar y esporádicos (184).

La evidencia ha demostrado que el sistema inmunológico es esencial en ELA, donde las células como la microglía y astrocitos se activan a medida que progresa la enfermedad,

contribuyendo a la muerte neuronal, pues en ratones que se mutó SOD1, la microglía adoptó un fenotipo proinflamatorio y neurotóxico (183).

miR-155 aumenta la secreción de citoquinas proinflamatorias al atacar al ARNm del supresor de la señalización de citocinas 1 (SOCS1) que como su nombre lo indica, atenúa la acción de las citoquinas, esto a través de un circuito de retroalimentación negativa (179). Además se demostró que la inoculación de un anti-miR-155 causaba una notable mejoría de la enfermedad, donde se revirtió el 72% de las proteínas desreguladas en la médula espinal de ratones SOD1 mutante, teniendo una importancia directa con la ELA de origen humano, esto debido a que la gran mayoría de las proteínas que se desregulan en estos ratones, también eran las alteradas en la médula espinal de pacientes con ELA (185).

4.1.4.2 miR-23

La disfunción mitocondrial del músculo esquelético tiene relación directa con la patogénesis de ELA, esto a través del miR-23, donde en biopsias de músculo esquelético de pacientes con ELA se observó un aumento considerable de los niveles de este miR, ya que tiene como principal objetivo al ARNm de la proteína llamada coactivador 1-alfa del receptor activado por proliferador de peroxisomas (PGC-1 α) (186). Esta proteína es fundamental para la supervivencia y función de las mitocondrias, esto lo logra mediante el factor respiratorio nuclear 1 (NRF-1), factor nuclear 2 derivado del eritroide 2 (NRF-2) y el receptor alfa relacionado con el estrógeno (ERR α), el primero tiene como función activar genes reguladores del crecimiento celular y genes necesarios para el metabolismo mitocondrial, NRF-2 aumenta la expresión de proteínas antioxidantes (187) y ERR α aumenta la biogénesis mitocondrial (188).

Además, la sobreexpresión de PGC-1 α en el músculo esquelético en ratones con SOD1 mutantes, conserva la biogénesis, aumenta la actividad mitocondrial, disminuye la atrofia muscular y mejora la locomoción (189). Por lo que el miR-23, también podría ser un posible tratamiento para la ELA.

4.2 ARNlnc plaquetario en las EN

Los ARNlnc actúan en muchos procesos biológicos, esto a través de la regulación génica, por lo que no es raro sospechar sobre su influencia en los procesos patológicos, donde por ejemplo se ha visto su expresión anormal en muchos trastornos de la neurodegeneración y en el cáncer (190).

Además, como se ha mencionado la plaqueta posee una amplia gama de ARNlnc, siendo uno de ellos los ARNlnc. En estudios de Sun Y. y cols. determinaron los perfiles de expresión de estos ARNlnc en las plaquetas Humanas, donde de los 6109 ARNlnc 1286 se expresan en las plaquetas y 338 aumentan o disminuyen en plaquetas hiperreactivas (191). También en estudios previos se ha observado la relación de estos ARNlnc plaquetarios en distintas enfermedades o su expresión en personas sanas (Tabla 2), donde las EN no son la excepción, por lo que a continuación se mostrara el rol de los ARNlnc plaquetarios en las EN.

Tabla 2. ARNlnc plaquetarios y su expresión en distintas patologías.

ARNlnc plaquetario	Expresión	Referencias
MIAT	Disminución parénquima cerebral de ratones transgénicos con EA	(190)
<i>MAGI2-AS3</i> <i>ZFAS1</i>	Regulación a la baja en las plaquetas de los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas	(192)
<i>MT1P3</i>	Regulado al alza en Megacariocitos de pacientes con DM2	(193)
<i>ANRIL</i>	Baja expresión en pacientes con infarto	(194)
lncRNA AP001033.3 -201 AC068234.2 -202	Asociados a enfermedades cardiovasculares	(195)
MALAT1 GAS5 LINC00534 LINC00892 LINC00211 LINC00853 SNHG8 LINC00152 SNHG5 SNHG11 DLEU1 LINC01151 MIR4435- 1HG LINC01063 LINC00598 LINC00674 LINC00989 LINC00998 CASC15 DLEU2	Expresado en donantes de plaquetas sanos	(196)
HOTAIR	Altos niveles en pacientes con cáncer Gástrico	(197)
BACE1-AS	Se ha encontrado en musculo esquelético con miosistis esporádica, aterosclerosis y plaquetas	(198)

4.2.1 ARNlnc en EA

4.2.1.1 BACE1-AS

La ARN β -secretasa-1 no codificante conservada (BACE1-AS), tiene una alta expresión en los pacientes con EA, al igual que en los modelos de ratón con la misma enfermedad (199), donde tendrá la función de regular BACE1, ya que aumenta la estabilidad de su ARNm, aumentando así la producción de esta β -secretasa que escinde a la proteína APP (200), pues la APP se hidroliza a través de 2 rutas, una no amiloidogénica, actuando la α -secretasa escinde la APP primero, liberando el fragmento soluble neuroprotector sAPP- α , no produciendo A β , por otro lado, está la vía amiloidogénica, donde la β -secretasa escinde primero a la APP creando el fragmento soluble sAPP- β , cortados posteriormente por la γ -secretasa para generar A β (201).

También se determinó en ensayos enzimáticos que hay una elevación del 17% de la actividad de las plaquetas en EA, por lo que es posible que BACE1-AS plaquetario pueda funcionar como un biomarcador potencial para el diagnóstico y también como una medida terapéutica para disminuir los depósitos de los péptidos A β en EA (199).

4.2.1.2 MIAT

En la EA hay disfunción neurovascular, lo que ayuda al aumento de los depósitos de A β en el cerebro, agudizando la EA. MIAT es clave en el proceso de mantenimiento de la función microvascular y nerviosa (202), debido a que reprime la acción del miR-150-5p, que inhibe al factor de crecimiento endotelial vascular(VEGF), donde este factor tendrá efectos protectores, como son la vasodilatación, proliferación de células neuronales y neuroprotección. Pero en EA MIAT se encuentra muy disminuido, conllevando a lesiones en células endoteliales, además de la disfunción microvascular cerebral, generando una mayor acumulación de A β (190).

4.2.2 ARNlnc en Parkinson

4.2.2.1 HOTAIR

Los estudios de Wang S. y cols. identificaron que el ARNlnc antisentido de transcripción de Homeobox (HOTAIR), tendría implicación en la patología del Parkinson, pues regula positivamente la expresión de la cinasa 2 repetida rica en leucina (LRRK2), donde esta proteína mutada es reconocida como la causa de EP de herencia dominante y ser un factor de riesgo de EP esporádica. La función de esta proteína es en el tráfico de membranas, actividad del citoesqueleto, pero aún falta mucho por esclarecer su función, pero la teoría más aceptada en la patogénesis de EP relacionada a esta proteína es por un mecanismo de ganancia de función (203).

El 2019 Lin Q. y cols, descubrieron que el ARNlnc HOTAIR, tiene una alta expresión en ratones con EP, revelado a través de un análisis bioinformático que este ARNlnc tiene sitios de unión al miR-126-5p, lo que generaría su disminución, donde efectivamente se comprobó que este miR se encontraba a la baja en paciente EP. Al disminuir miR-126-5p aumenta la proteína de interacción Rab3a(RAB3IP), ya que ARNm de esta proteína es uno de los dos objetivos de este miR (204).

La función de RAB3IP es promover a la activación de las proteínas RAB, las cuales a su vez forman parte de la formación y transporte de vesículas, por otro lado, el aumento de RAB3IP en ratones EP conlleva a la apoptosis celular y deterioro cognitivo de los ratones con EP. En ese mismo estudio también se demostró que RAB3IP suprime la autofagia, causando la pérdida de neuronas dopaminérgicas, además de la acumulación de α -sinucleína. Por lo que RAB3IP conduciría a la EP, a través de la supresión de la autofagia neuronal y el aumento de la proteína sería consecuencia de los altos niveles de expresión de HOTAIR (204).

4.2.2.2 MALAT1

Estudios recientes han demostrado alta expresión del ARNlnc MALAT 1 en experimentos con en células SH - SY5Y, disminuye la actividad del miR-124-3p (205), el cual tiene como objetivo el ARNm de la proteína quinasa 1 asociada a la muerte (DAPK1).

DAPK1 fue descrito en la muerte celular programada estimulada por el interferón gamma, el cual es clave en el deterioro neuronal del SNC, induce la fosforilación de α -sinucleína y en los estudios se observó que la sobreexpresión genera la lesión neuronal dopaminérgica, además de discapacidades locomotoras en ratones con EP (206).

Por lo que se concluye que MALAT1 en EP regula positivamente la expresión de DAPK1 a través de la disminución del miR - 124-3p, asimismo estos resultados aumentan la evidencia experimental de posibles medidas terapéutica en las EN (207).

4.3 ARNcirc plaquetario en las EN

En los últimos años las técnicas de secuenciación genética han sido claves para el estudio de los ARNcirc, los cuales a nivel fisiológico pueden regular la expresión de los miRs, inhibir el ciclo celular, fuertes reguladores de la expresión génicas, pero también se han descrito en diferentes trastornos neurodegenerativos (208), su desregulación se relaciona fuertemente al envejecimiento. Por lo que a continuación se describirá las alteraciones de los ARNcirc plaquetarios y su relación con las EN, los cuales se extrajeron de la base de datos de la publicación A map of human circular RNAs in clinically relevant tissues (209).

4.3.1 ARNcirc en EA

4.3.1.1 circHDAC9

mir-138 está elevado en ratones APP, donde su sobreexpresión provoca el procesamiento anormal de APP y déficits sinápticos, esto lo realiza a través la inhibición de Sirt1, pues esta proteína activa directamente la transcripción de ADAM10, enzima que tiene actividad α -secretasa por lo tanto, suprime la producción de A β por la ruta no amiloidogénica, además Sirt1 regula la neuroinflamación y la disfunción mitocondrial en la EA (210).

Por otro lado, circHDAC9 regula el crecimiento dendrítico en neuronas, lo que muestra que participa activamente en la función sináptica. Este ARNcirc tienen niveles de expresión bajo en cerebros con EA, además posee varios sitios de unión al miR-138, donde su expresión se correlación inversamente a este miR. Por lo que un aumento circHDAC9 inhibió la expresión de miR-138 e invirtió el procesamiento anormal de APP in vitro (211).

4.3.2 ARNcirc en ELA

4.3.2.1 PICALM

El ARNcirc PICALM o hsa_circ_0023919, estaría regulado a la baja ELA (212), donde no podrá actuar sobre el miR-9, el cual presenta niveles altos en modelos de ratón con ELA y en sangre de pacientes con ELA (213).

En los diferentes estudios realizados de miR-9 en los ratones transgénicos SOD1 mutante, se observaron cambios de expresión en las células madres neuronales(NSC), esto debido a que este miR suprimirá la expresión de TLX, regulador clave de la autorrenovación de las NSC, pues genera el aumentando su proliferación y diferenciación neuronal, por otro lado la sobreexpresión de miR-9, disminuye los niveles de Hes1, también esencial en el mantenimiento de las NSC (214), por lo que postula que PICALM sería un potencial biomarcador de ELA y una herramienta terapéutica, ya que puede generar la reducción de miR-9 (213).

4.4 Propuesta

En los estudios de Cervera L. y cols. se observó la expresión enriquecida del ARNcirc plaquetario DOCK1 en pacientes con EA (215), además en otro estudio describió en pacientes con carcinoma de vejiga, que el ARNcirc tiene sitios de unión a varios miRs, los cuales son miR - 132-3p, miR - 196a - 5p, miR - 138-2-3p, miR - 136-5p y miR - 103a (216), de los cuales el mir-103a esta regulados a la baja en pacientes con EA, teniendo la función de mejorar el crecimiento de las neuritas y suprimir la apoptosis de las células al dirigirse a PTGS2 en la EA (217), por lo que mi hipótesis es que el ARNcirc DOCK1 aumenta debido a la hiperactividad de las plaquetas en EA, esto llevando a la inhibición del miR-103 y agudizando la enfermedad.

En esta revisión se pudo observar la gran relación que tiene los ARNnc plaquetarios con las EN, donde en resumen la plaqueta presenta hiperactividad, la cual liberara los ARNnc, ya sea de forma directa al torrente sanguíneo o por MP, aunque en estas ultimas se mantiene mas estables en el tiempo. Estas MP transportaran los ARNnc a las células dianas, pudiendo modular la expresión génica, en este caso se observo en las 4 enfermedades, causando

neuroinflamación y neurodegeneración, lo cual dependía si aumentaban o disminuían (Figura 20).

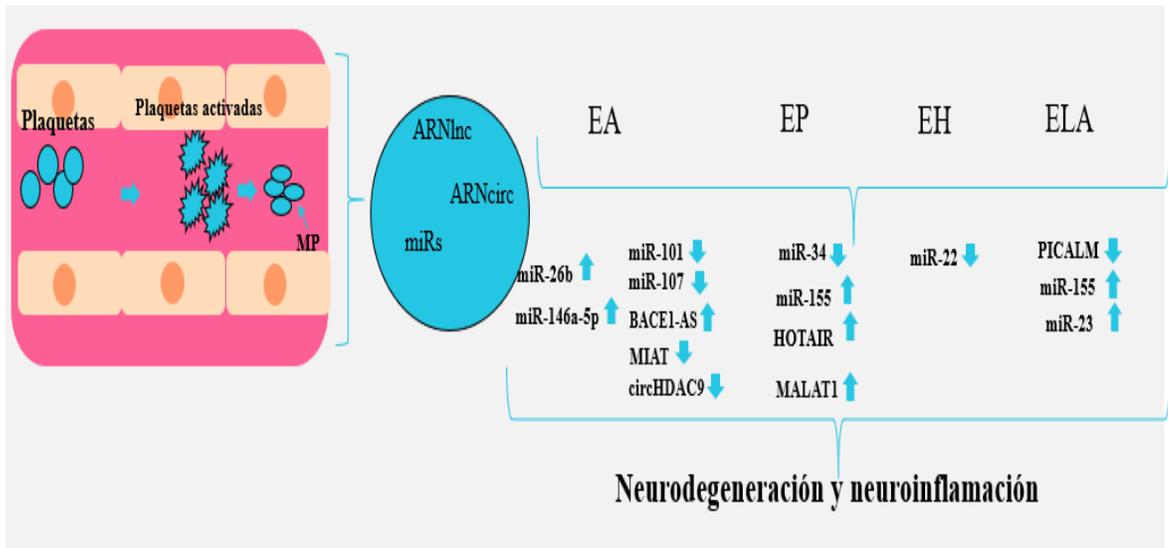


Figura 20. Resumen de la función de los ARNnc en las EN. Plaquetas hiperactivas liberan MP, dentro de las cuales viajan los ARNnc, las cuales podrán modificar la expresión génica en las 4 enfermedades.

VIII. Conclusiones

Las EN neurodegenerativas se han convertido en un enorme desafío en la medicina actual, por lo que cada vez se hacen mayores esfuerzos para encontrar medidas terapéuticas efectivas, debido a la alta prevalencia y mortalidad de estas enfermedades. Por lo que usar ARNnc codificantes como biomarcadores de enfermedades cada vez se vuelve más plausible, además de tener un enorme potencial.

Como se mencionó en varias partes de la revisión las plaquetas poseen una gran colección de ARNnc y tienen relación directa no solamente con las EN, sino que también con distintos cánceres, enfermedades cardiovasculares, entre otras, por esa razón sus estudios posteriores nos ayudarán a comprender mejor los mecanismos moleculares de la relación entre los ARNnc plaquetarios y una gran variedad de enfermedades, pues como se pudo observar que los estudios por ejemplo de ARNlnc o ARNcirc son bastante escasos en las EN, pero a medida que se vayan sofisticando las herramientas de secuenciación genética, se resolverán muchas interrogantes y se habrá un mundo de posibilidades de medidas terapéuticas para las enfermedades.

IX. REFERENCIAS

1. Neurociencia básica

Investigación básica: prioridades y principios estratégicos de NINDS Estudio del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares 2019 [updated 2019-08-13. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/Current-Research/Research-Funded-NINDS/Basic-Neuroscience>.

2. Segovia J, Mora F. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS madrid: Farmaindustria; 2002. p. 213.

3. Erkkinen MG, Kim M-O, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2018;10(4):a033118.

4. Hagan KA, Munger KL, Ascherio A, Grodstein F. Epidemiology of Major Neurodegenerative Diseases in Women: Contribution of the Nurses' Health Study. American journal of public health. 2016;106(9):1650-5.

5. Jiménez M, Vélez C. La apoptosis en las enfermedades neurodegenerativas:

evidencias y controversias. 2001.

6. Fuentes P. Enfermedad de Alzheimer: una nota histórica. Revista chilena de neuro-psiquiatría. 2003;41:9-12.

7. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. Dialogues in clinical neuroscience. 2009;11(2):111-28.

8. Robinson M, Lee BY, Hane FT. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology. Journal of Alzheimer's disease : JAD. 2017;57(2):317-30.

9. Alzheimer's A. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's & Dementia. 2015;11(3):332-84.

10. Custodio N, Wheelock A, Thumala D, Slachevsky A. Dementia in Latin America: Epidemiological Evidence and Implications for Public Policy. Frontiers in aging neuroscience. 2017;9:221-.

11. Minsal. Plan Nacional de Demencia 2017:[60 p.]. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/PLAN-DE-DEMENCIA.pdf>.

12. Slachevsky A, Arriagada P, Rojas R. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias en Chile. Coprad [Internet]. 2018. Available from: http://www.coprad.cl/wp-content/uploads/2018/01/pasos_coprad_alzheimer_chile.pdf.

13. Caberlotto L, Phuong T, Rimondini R, Maioli S. Cross-disease analysis of Alzheimer's disease and type-2 Diabetes highlights the role of autophagy in the pathophysiology of two highly comorbid diseases. 2019.

14. Silva MVF, Loures CdMG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho MdG. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. Journal of biomedical science. 2019;26(1):33-.

15. Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collin F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. Redox biology. 2018;14:450-64.

16. Brandt R, Bakota L. Microtubule dynamics and the neurodegenerative triad of Alzheimer's disease: The hidden connection. 2017.

17. Pchitskaya EI, Zhemkov VA, Bezprozvanny IB. Dynamic Microtubules in Alzheimer's Disease: Association with Dendritic Spine Pathology. Biochemistry (Mosc). 2018;83(9):1068-74.

18. Carreto NAC, Adame LGM. Enfermedades ligadas al cromosoma 1, Porfiria y Alzheimer. *medigraphic*. 2004;11(1).
19. García T, Jay D. Fosforilación de tau y enfermedad de Alzheimer. *Gaceta médica de México*. 2004;140:329-33.
20. Gra Menéndez S, Padrón Pérez N, Llibre Rodríguez JdJ. Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2002;21:253-61.
21. LaFerla FM, Oddo S. Alzheimer's disease: A β , tau and synaptic dysfunction. *Trends in Molecular Medicine*. 2005;11(4):170-6.
22. Idda ML, Munk R, Abdelmohsen K, Gorospe M. Noncoding RNAs in Alzheimer's disease. *Wiley interdisciplinary reviews RNA*. 2018;9(2):10.1002/wrna.463.
23. Wu Y, Xu J, Xu J, Cheng J, Jiao D, Zhou C, et al. Lower Serum Levels of miR-29c-3p and miR-19b-3p as Biomarkers for Alzheimer's Disease. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2017;242:129-36.
24. Chaná P. Enfermedad de Parkinson. 1ª EDICIÓN ed2010. 116 p.
25. Arredondo-Blanco K, Zerón-Martínez R, Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga2 A. Breve recorrido histórico de la enfermedad de Parkinson a 200 años de su descripción. *Gaceta Médica de México* 2018;8.
26. Toro R, Downward GS, van der Mark M, Brouwer M, Huss A, Peters S, et al. Parkinson's disease and long-term exposure to outdoor air pollution: A matched case-control study in the Netherlands. *Environment International*. 2019;129:28-34.
27. Chang D, Nalls MA, Hallgrímsdóttir IB, Hunkapiller J, van der Brug M, Cai F, et al. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci. *Nature genetics*. 2017;49(10):1511-6.
28. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *Journal of Parkinson's disease*. 2018;8(s1):S3-S8.
29. Leiva AM, Martínez-Sanguinetti MA, Troncoso-Pantoja C, Nazar G, Petermann-Rocha F, Celis-Morales C. Chile lidera el ranking latinoamericano de prevalencia de enfermedad de Parkinson. *Revista médica de Chile*. 2019;147:535-6.
30. Rocca WA. The burden of Parkinson's disease: a worldwide perspective. *The Lancet Neurology*. 2018;17(11):928-9.
31. Marras C, Beck JC, Bower JH, Roberts E, Ritz B, Ross GW, et al. Prevalence of Parkinson's disease across North America. *npj Parkinson's Disease*. 2018;4(1):21.
32. Rossi A, Berger K, Chen H, Leslie D, Mailman RB, Huang X. Projection of the prevalence of Parkinson's disease in the coming decades: Revisited. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2018;33(1):156-9.
33. Chaná-Cuevas P, Díaz V, Juri C. Mortalidad por enfermedad de Parkinson en población chilena: una condición subvalorada. *Revista médica de Chile*. 2014;142:403-4.
34. Jiang P, Scarpa JR, Gao VD, Vitaterna MH, Kasarskis A, Turek FW. Parkinson's Disease is Associated with Dysregulations of a Dopamine-Modulated Gene Network Relevant to Sleep and Affective Neurobehaviors in the Striatum. *Scientific Reports*. 2019;9(1).
35. Shulman JM, De Jager PL, Feany MB. Parkinson's Disease: Genetics and Pathogenesis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2011;6(1):193-222.
36. Collaborators GBDPsD. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2018;17(11):939-53.
37. Ball N, Teo W-P, Chandra S, Chapman J. Parkinson's Disease and the Environment. *Frontiers in neurology*. 2019;10:218-.

38. Gabriela Elizondo-Cárdenas a MÁD-Ca, Héctor Ramón Martínez-Rodríguez b , Laura Martínez-de Villarreal a , María del Carmen Esmer-Sánchez. Genética y la enfermedad de Parkinson: Revisión de actualidades. ELSERVIER. 2011;13.
39. Nickels SL, Walter J, Bolognin S, Gérard D, Jaeger C, Qing X, et al. Impaired serine metabolism complements LRRK2-G2019S pathogenicity in PD patients. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2019;67:48-55.
40. Leggio L, Vivarelli S, L'Episcopo F, Tirolo C, Caniglia S, Testa N, et al. microRNAs in Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Novel Diagnostic and Therapeutic Approaches. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(12):2698.
41. Zhang L-M, Wang M-H, Yang H-C, Tian T, Sun G-F, Ji Y-F, et al. Dopaminergic neuron injury in Parkinson's disease is mitigated by interfering lncRNA SNHG14 expression to regulate the miR-133b/ α -synuclein pathway. US National Library of Medicine National Institutes of Health. 2019.
42. Cubo E. La enfermedad de Huntington. Un recorrido a través de la historia. *Neurosciences and History*. 2016;4(4):160-3.
43. Pupo JMR, YVDR, YR, Rodríguez, YRB, ENA. Update on Huntington Disease. *scielo*. 2013;12.
44. Espinoza-Suárez NR, Palacios-García J, Morante-Osores MdR. Cuidados paliativos en la enfermedad de Huntington: perspectivas desde la atención primaria de salud. *Revista de Neuro-Psiquiatría*. 2016;79:230-8.
45. Bruzelius E, Scarpa J, Zhao Y, Basu S, Faghmous JH, Baum A. Huntington's disease in the United States: Variation by demographic and socioeconomic factors. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2019;34(6):858-65.
46. Quesenberry L, Lee CC. 26th Edition of International Conference on Clinical Psychology and Neuroscience & 24th International Conference on Neuroscience and Neurochemistry. *J Neurol Neurosci*. 2018;9:12.
47. Chaganti SS, McCusker EA, Loy CT. What do we know about Late Onset Huntington's Disease? *Journal of Huntington's disease*. 2017;6(2):95-103.
48. Zea MA. Fundación CIEN [Internet]2014. [cited 2020]. Available from: <http://blog.fundacioncien.es/index.php/2014/03/historia-epidemiologia-clinica-y-tratamiento-de-la-enfermedad-de-huntington/#:~:text=Epidemiol%C3%B3gica%20de%20la%20enfermedad%20de,prevalencia%20es%20mayor%20en%20pa%C3%AD>.
49. Moutinho M, Codocedo JF, Puntambekar SS, Landreth yGE. Nuclear Receptors as Therapeutic Targets for Neurodegenerative Diseases: Lost in Translation. 2019; Vol. 59: 237-261.
50. Saudou F, SandrineHumbert. The Biology of Huntingtin. *ScienceDirect*. 2016; Volume 89, Issue 5:910-26.
51. Marxreiter F, Stemick J, Kohl Z. Huntingtin Lowering Strategies. *International Journal of Molecular Sciences* 2020.
52. M C, S P, L D. Recent Overview of the Use of iPSCs Huntington's Disease Modeling and Therapy. *International Journal of Molecular Sciences* 2020.
53. Lief J. Searching For the Mind [Internet]2004. [cited 2020]. Available from: <http://ionliefmd.com/blog/why-is-there-no-cure-for-huntingtons>.
54. A S, S T. Therapeutic Antisense Targeting of Huntingtin DNA and Cell Biology. 2020;Vol. 39, No. 2.
55. N L. DNA and Cell Biology [Internet]. J C, editor2011. [cited 05 de mayo del 2020]. Available from: <https://es.hdbuzz.net/027>.
56. Trovero M, Geisinger A. Los ARNs no codificantes largos y su vinculación con las patologías testiculares (Long Non-Coding RNAs and Their Involvement in Testicular Pathologies). *Anales de la Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay*. 2019;6:10-27.
57. C. C, R. S, M. K, A. M, J. R, S. R, et al. The long non-coding RNA NEAT1 is elevated in polyglutamine repeat expansion diseases and protects from disease gene-dependent toxicities. *Human Molecular Genetics*. 2018;27(24): 4303–14.

58. C. G, P. G, F. R. New insights into Wnt signaling alterations in amyotrophic lateral sclerosis: a potential therapeutic target? *Neural Regeneration Research*. 2020;15(9):1580-9.
59. S. A. Understanding metabolic flexibility: a potential key to unlocking metabolic therapies in amyotrophic lateral sclerosis? *Neural Regeneration Research*. 2020;15(9):1654-5.
60. Bucheli ME, Calderón A, Chicaiza D, Franco C, López R, Digga E, et al. Feedback interaction of research, advocacy, and clinical care applied to ALS research in South America. *Neurology*. 2013;81(22):1959-61.
61. Arthur KC, Calvo A, Price TR, Geiger JT, Chiò A, Traynor BJ. Projected increase in amyotrophic lateral sclerosis from 2015 to 2040. *Nature communications*. 2016;7:12408-.
62. Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Current opinion in neurology*. 2019;32(5):771-6.
63. Larson TC, Kaye W, Mehta P, Horton DK. Amyotrophic Lateral Sclerosis Mortality in the United States, 2011-2014. *Neuroepidemiology*. 2018;51(1-2):96-103.
64. Casar JC. Pontificia Universidad Católica de Chile [Internet]2018. [cited 2020]. Available from: <https://medicina.uc.cl/noticias/todavia-busqueda-respuestas-la-ela/>.
65. Valenzuela D, Zitko P, Lillo P. Amyotrophic lateral sclerosis mortality rates in Chile: A population based study (1994-2010). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2015;16(5-6):372-7.
66. B. H, k. K, M. P, L. L, J. A, M. V. Evaluation of the NAD+ biosynthetic pathway in ALS patients and effect of modulating NAD+ levels in hSOD1-linked ALS mouse models. *Elsevier*. 2020;327.
67. L. M, L. T, J. K, K. P, P. B. Tissue-selective regulation of protein homeostasis and unfolded protein response signalling in sporadic ALS. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020.
68. C. S, C. C, A. K, E. D, B. C, Y. H, et al. Identification of Neuronal RNA Targets of TDP-43-containing Ribonucleoprotein Complexes. *The Journal of Biological chemistry*. 2011.
69. P. B. Novel small molecule TRVA242 targets neuromuscular junction in amyotrophic lateral sclerosis. *Neural Regeneration Research*. 2020;15(6):1041-2.
70. K. C, J. C. Functional Roles of Long Non-coding RNAs in Motor Neuron Development and Disease. *Journal of Biomedical Science*. 2020;27.
71. Robledo LMG, Mayorquín AER, Ávila JHG, Sahagún DO, Lliberia MP, Zárata CB, et al. Tópicos de actualización en neurobiología
- Envejecimiento y Neurodegeneración. Robledo LMG, editor. Instituto de Geriatria (INGER)2011. 401 p.
72. Eicher JD, Wakabayashi Y, Vitseva O, Esa N, Yang Y, Zhu J, et al. Characterization of the platelet transcriptome by RNA sequencing in patients with acute myocardial infarction. *Platelets*. 2016;27(3):230-9.
73. Sugimoto N, Eto K. Platelet production from induced pluripotent stem cells. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(9):1717-27.
74. Best MG, Vancura A, Wurdinger T. Platelet RNA as a circulating biomarker trove for cancer diagnostics. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(7):1295-306.
75. Saes JL, Schols SEM, Heerde WLv, Nijziel MR. Hemorrhagic disorders of fibrinolysis: a clinical review. *Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16(8):1498-509.
76. PG H. Megacariocitopoyesis y trombopoyesis. *HEMATOLOGÍA*. 2017;21(7):3.
77. González-Villalva A, Bizarro-Nevarosa P, Rojas-Lemusa M, López-Valdeza N, Ustarroz-Canoa M, Barbosa-Barrónb F, et al. El megacariocito: una célula muy original medigraphic. 2019:13.
78. Romanelli G. Caracterización de megacariocitos humanos derivados de precursores de medula osea y obtencio de sus transcriptomas. : instituto de investigaciones biológicas clemente estable 2017.
79. **Lamolda MdmB**. estudio de la hematopoyesis y megacariopoyesis humana a partir de la celula madre pluripotente Granada; 2019.

80. **Basak I, Bhatlekar S, Manne BK, Stoller M, Hugo S, Kong X**, et al. miR-15a-5p regulates expression of multiple proteins in the megakaryocyte GPVI signaling pathway. *Thrombosis and Haemostasis*. 2019;17(3).
81. Best M, Vancura A, Wurdinger T. Platelet RNA as a circulating biomarker trove for cancer diagnostics. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(7):1295-306.
82. Dahiya N, Sarachana T, Vu L, Becker KG, Wood WH, 3rd, Zhang Y, et al. Platelet MicroRNAs: An Overview. *Transfusion medicine reviews*. 2015;29(4):215-9.
83. Edelstein L, McKenzie S, Shaw C, Holinstat M, Kunapuli S, Bray P. MicroRNA s in platelet production and activation. *Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(s1):340-50.
84. Treiber T, Treiber N, Meister G. Regulation of microRNA biogenesis and function. *Thromb Haemost*. 2012;107(4):605-10.
85. Schubert S, Weyrich AS, Rowley JW. A tour through the transcriptional landscape of platelets. *Blood*. 2014;124(4):493-502.
86. Best MG, Vancura A, Wurdinger T. Platelet RNA as a circulating biomarker trove for cancer diagnostics. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(7):1295-306.
87. Bray PF, McKenzie SE, Edelstein LC, Nagalla S, Delgrosso K, Ertel A, et al. The complex transcriptional landscape of the anucleate human platelet. *BMC genomics*. 2013;14:1-.
88. Osman A, Hitzler WE, Meyer CU, Landry P, Corduan A, Laffont B, et al. Effects of pathogen reduction systems on platelet microRNAs, mRNAs, activation, and function. *Platelets*. 2015;26(2):154-63.
89. Hematología SAd. Hematología. Soci2017.
90. **E B**. Plaquetas. HEMATOLOGÍA. 2017;21.
91. Yuniesky Andrade Talavera, Ivonne Martín Hernández, Portilla CV. Activación Plaquetaria: Aspectos básicos, participación

en la Enfermedad Cerebrovascular y Proyecciones Terapéuticas. 2015.

92. Onselae M-B, Nagy M, Pallini C, Pike JA, Perrella G, Quintanilla LG. Comparison of the GPVI inhibitors losartan and honokiol. *Platelets*. 2019;31(2):187-97.
93. Moraleda JM. Pregrado de hematología. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia2017.
94. Jimenez MM. las plaquetas reticuladas mediadas por citometria de flujo: un buen marcador indirecto de actividad trombopoyetica. departamento de medicina: autonoma de Barcelona; 2017.
95. Marín NF. Método de cuantificación de Ab40 y Ab42 en el plasma y aplicación de los índices Ab42/40 como posibles biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer. Anatomía, Embriología y Genética Animal. 2019;doctorado:331.
96. Gómez-Gómez B, Rodríguez-Weber FL, Díaz-Greene EJ. Fisiología plaquetaria, agregometría plaquetaria y su utilidad clínica. Scielo. 2018;34(2).
97. Pena MTE. Estudios de membrana plasmática de plaquetas humanas :

aislamiento y caracterización de la glicoproteína IIIa: UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID; 2015.

98. Yun S-H, Sim E-H, Goh R-Y, Park J-I, Han J-Y. Platelet Activation: The Mechanisms and Potential Biomarkers. US National Library of Medicine National Institutes of Health. 2016;2016.
99. Coxon CH, Geer MJ, Senis YA. ITIM receptors: more than just inhibitors of platelet activation. *Blood*. 2017;129(26):3407-18.
100. Marco MLJ, Rosell AI, Renau FJR. HEMOSTASIA Y TRASTORNOS HEMORRÁGICOS. Servicio de Hematología y Hemoterapia. 2015.
101. Vardon Bounes F, Mémier V, Marcaud M, Jacquemin A, Hamzeh-Cognasse H, Garcia C, et al. Platelet activation and prothrombotic properties in a mouse model of peritoneal sepsis. *Scientific reports*. 2018;8(1):13536-.

102. Bye AP, Unsworth AJ, Gibbins JM. Platelet signaling: a complex interplay between inhibitory and activatory networks. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2016;14(5):918-30.
103. Alberto M, Asensio M, Sánchez-Luceros A. Physiology of platelet function. *HEMATOLOGÍA*. 22. Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires 2018.
104. Catalano M, O'Driscoll L. Inhibiting extracellular vesicles formation and release: a review of EV inhibitors. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2020;9(1):1703244.
105. Pasquet JM, Dachary-Prigent J, Nurden AT. Calcium influx is a determining factor of calpain activation and microparticle formation in platelets. *Eur J Biochem*. 1996;239(3):647-54.
106. Briedé JJ, Heemskerk JWM, Hemker HC, Lindhout T. Heterogeneity in microparticle formation and exposure of anionic phospholipids at the plasma membrane of single adherent platelets. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 1999;1451(1):163-72.
107. Michael JV, Wurtzel JGT, Mao GF, Rao AK, Kolpakov MA, Sabri A, et al. Platelet microparticles infiltrating solid tumors transfer miRNAs that suppress tumor growth. *Blood*. 2017;130(5):567-80.
108. Burnoufa T, Goubranb HA, Chou M-L, Devos D, Radosevic M. Platelet microparticles: Detection and assessment of their paradoxical functional roles in disease and regenerative medicine. *US National Library of Medicine National Institutes of Health*. 2014;2016.
109. Laffont B, Corduan A, Plé H, Duchez AC, Cloutier N, Boilard E, et al. Activated platelets can deliver mRNA regulatory Ago2•microRNA complexes to endothelial cells via microparticles. *Blood*. 2013;122(2):253-61.
110. Italiano JE, Jr., Mairuhu ATA, Flaumenhaft R. Clinical relevance of microparticles from platelets and megakaryocytes. *Current opinion in hematology*. 2010;17(6):578-84.
111. Guo J, Feng C, Zhang B, Zhang S, Shen X, Zhu J, et al. Extraction and identification of platelet-derived microparticles. *Mol Med Rep*. 2019;20(3):2916-21.
112. Burnouf T, Goubran HA, Chou ML, Devos D, Radosevic M. Platelet microparticles: detection and assessment of their paradoxical functional roles in disease and regenerative medicine. *Blood Rev*. 2014;28(4):155-66.
113. Pordzik J, Piszczak K, De Rosa S, Jones AD, Eyileten C, Indolfi C, et al. The Potential Role of Platelet-Related microRNAs in the Development of Cardiovascular Events in High-Risk Populations, Including Diabetic Patients: A Review. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:74-.
114. Preußner C, Hung L-H, Schneider T, Schreiner S, Hardt M, Moebus A, et al. Selective release of circRNAs in platelet-derived extracellular vesicles. *Journal of extracellular vesicles*. 2018;7(1):1424473-.
115. Meng X-Y, Luo Y, Anwar MN, Sun Y, Gao Y, Zhang H, et al. Long Non-Coding RNAs: Emerging and Versatile Regulators in Host–Virus Interactions. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:1663.
116. Matsui M, Corey DR. Non-coding RNAs as drug targets. *Nature reviews Drug discovery*. 2017;16(3):167-79.
117. Previdi MC, Carotenuto P, Zito D, Pandolfo R, Braconi C. Noncoding RNAs as novel biomarkers in pancreatic cancer: what do we know? *Future oncology (London, England)*. 2017;13(5):443-53.
118. Fabbri M, Girnita L, Varani G, Calin GA. Decrypting noncoding RNA interactions, structures, and functional networks. *Genome research*. 2019;29(9):1377-88.
119. Leimena C, Qiu H. Non-Coding RNA in the Pathogenesis, Progression and Treatment of Hypertension. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(4):927.
120. Anastasiadou E, Jacob LS, Slack FJ. Non-coding RNA networks in cancer. *Nature reviews Cancer*. 2018;18(1):5-18.
121. Ma P, Pan Y, Li W, Sun C, Liu J, Xu T, et al. Extracellular vesicles-mediated noncoding RNAs transfer in cancer. *Journal of hematology & oncology*. 2017;10(1):57-.
122. Wah ST, Hananantachai H, Patarapotikul J, Ohashi J, Naka I, Nuchnoi P. microRNA-27a and microRNA-146a SNP in cerebral malaria. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2019;7(2):e00529.

123. Wu Y, Xu J, Xu J, Cheng J, Jiao D, Zhou C, et al. Lower Serum Levels of miR-29c-3p and miR-19b-3p as Biomarkers for Alzheimer's Disease. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2017;242(2):129-36.
124. Lin S, Gregory RI. MicroRNA biogenesis pathways in cancer. *Nature reviews Cancer*. 2015;15(6):321-33.
125. Vienberg S, Geiger J, Madsen S, Dalgaard LT. MicroRNAs in metabolism. *Acta physiologica (Oxford, England)*. 2017;219(2):346-61.
126. Yates Luke A, Norbury Chris J, Gilbert Robert JC. The Long and Short of MicroRNA. *Cell*. 2013;153(3):516-9.
127. Jesús G-L, Miguel AB-E, Jesús del M. MicroRNA biogenesis and variability. *Biomolecular Concepts*. 2013;4(4):367-80.
128. Edelstein LC, McKenzie SE, Shaw C, Holinstat MA, Kunapuli SP, Bray PF. MicroRNAs in platelet production and activation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(s1):340-50.
129. Flores F, Martínez MÁ, Arenas C, Covarrubias A, Reyes JL. ¡SILENCIO MENSAJEROS! QUÉ SON Y CÓMO ACTÚAN LOS MICRORNAS*. *REV*. 2007;26(4).
130. Lekka E, Hall J. Noncoding RNAs in disease. *FEBS letters*. 2018;592(17):2884-900.
131. Regulación tras la transcripción. *Khan Academy*. 2016;0(0).
132. Dziedzic M, Orłowska E, Powrózek T, Solski J. Role of circulating microRNA in hemodialyzed patients. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016;70(0):1362-6.
133. Khandelwal A, Bacolla A, Vasquez K, Jain A. Long non-coding RNA: A new paradigm for lung cancer. *Molecular carcinogenesis*. 2015;54.
134. Trovero MF, Geisinger A. Los ARNs no codificantes largos y su vinculación con las patologías testiculares. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2019;6:12-47.
135. Jiang Q, Wang J, Wu X, Ma R, Zhang T, Jin S, et al. LncRNA2Target: a database for differentially expressed genes after lncRNA knockdown or overexpression. *Nucleic acids research*. 2015;43(Database issue):D193-D6.
136. Long Y, Wang X, Youmans DT, Cech TR. How do lncRNAs regulate transcription? *Science Advances*. 2017;3(9):eaao2110.
137. Dahariya S, Paddibhatla I, Kumar S, Raghuwanshi S, Pallepati A, Gutti RK. Long non-coding RNA: Classification, biogenesis and functions in blood cells. *Molecular Immunology*. 2019;112:82-92.
138. Kopp F, Mendell JT. Functional Classification and Experimental Dissection of Long Noncoding RNAs. *Cell*. 2018;172(3):393-407.
139. Sunderland N, Skroblin P, Barwari T, Huntley Rachael P, Lu R, Joshi A, et al. MicroRNA Biomarkers and Platelet Reactivity. *Circulation Research*. 2017;120(2):418-35.
140. Meng S, Zhou H, Feng Z, Xu Z, Tang Y, Li P, et al. CircRNA: functions and properties of a novel potential biomarker for cancer. *Molecular cancer*. 2017;16(1):94-.
141. Zhao X, Cai Y, Xu J. Circular RNAs: Biogenesis, Mechanism, and Function in Human Cancers. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(16):3926.
142. Kumar L, Shamsuzzama, Haque R, Baghel T, Nazir A. Circular RNAs: the Emerging Class of Non-coding RNAs and Their Potential Role in Human Neurodegenerative Diseases. *Molecular Neurobiology*. 2017;54(9):7224-34.
143. Fan X, Weng X, Zhao Y, Chen W, Gan T, Xu D. Circular RNAs in Cardiovascular Disease: An Overview. *BioMed research international*. 2017;2017:5135781-.
144. Devaux Y, Creemers EE, Boon RA, Werfel S, Thum T, Engelhardt S, et al. Circular RNAs in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(6):701-9.
145. Lei B, Tian Z, Fan W, Ni B. Circular RNA: a novel biomarker and therapeutic target for human cancers. *International journal of medical sciences*. 2019;16(2):292-301.
146. Zhang Y, Zhang X-O, Chen T, Xiang J-F, Yin Q-F, Xing Y-H, et al. Circular Intronic Long Noncoding RNAs. *Molecular Cell*. 2013;51(6):792-806.

147. Liu J, Liu T, Wang X, He A. Circles reshaping the RNA world: from waste to treasure. *Molecular cancer*. 2017;16(1):58-.
148. Hsiao K-Y, Sun HS, Tsai S-J. Circular RNA - New member of noncoding RNA with novel functions. *Experimental biology and medicine (Maywood, NJ)*. 2017;242(11):1136-41.
149. Konovalova J, Gerasymchuk D, Parkkinen I, Chmielarz P, Domanskyi A. Interplay between MicroRNAs and Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(23):6055.
150. Brennan S, Keon M, Liu B, Su Z, Saksena NK. Panoramic Visualization of Circulating MicroRNAs Across Neurodegenerative Diseases in Humans. *Molecular neurobiology*. 2019;56(11):7380-407.
151. Plé H, Landry P, Benham A, Coarfa C, Gunaratne PH, Provost P. The repertoire and features of human platelet microRNAs. *PloS one*. 2012;7(12):e50746-e.
152. Krammer T, Mayr M, Hackl M. microRNAs as promising biomarkers of platelet activity in antiplatelet therapy monitoring. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21:3477.
153. Fu J, Peng L, Tao T, Chen Y, Li Z, Li J. Regulatory roles of the miR-200 family in neurodegenerative diseases. *Biomed Pharmacother*. 2019;119:109409.
154. Preußner C, Hung L-H, Schneider T, Schreiner S, Hardt M, Moebus A, et al. Selective release of circRNAs in platelet-derived extracellular vesicles. *Journal of extracellular vesicles*. 2018;7(1).
155. Elgheznawy A, Shi L, Hu J, Wittig I, Laban H, Pircher J, et al. Dicer Cleavage by Calpain Determines Platelet microRNA Levels and Function in Diabetes. *Circulation Research*. 2015;117(2):157-65.
156. Espinosa-Parrilla Y, Gonzalez-Billault C, Fuentes E, Palomo I, Alarcón M. Decoding the Role of Platelets and Related MicroRNAs in Aging and Neurodegenerative Disorders. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2019;11:151.
157. Absalon S, Kochanek DM, Raghavan V, Krichevsky AM. MiR-26b, Upregulated in Alzheimer's Disease, Activates Cell Cycle Entry, Tau-Phosphorylation, and Apoptosis in Postmitotic Neurons. *The Journal of Neuroscience*. 2013;33(37):14645.
158. Dhavan R, Tsai L-H. A decade of CDK5. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2001;2(10):749-59.
159. van den Berg MMJ, Krauskopf J, Ramaekers JG, Kleinjans JCS, Prickaerts J, Briedé JJ. Circulating microRNAs as potential biomarkers for psychiatric and neurodegenerative disorders. *Progress in Neurobiology*. 2020;185:101732.
160. Cui JG, Li YY, Zhao Y, Bhattacharjee S, Lukiw WJ. Differential regulation of interleukin-1 receptor-associated kinase-1 (IRAK-1) and IRAK-2 by microRNA-146a and NF-kappaB in stressed human astroglial cells and in Alzheimer disease. *The Journal of biological chemistry*. 2010;285(50):38951-60.
161. Lukiw WJ, Andreeva TV, Grigorenko AP, Rogaev EI. Studying micro RNA Function and Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Frontiers in genetics*. 2013;3:327-.
162. Lukiw WJ, Zhao Y, Cui JG. An NF-kappaB-sensitive micro RNA-146a-mediated inflammatory circuit in Alzheimer disease and in stressed human brain cells. *The Journal of biological chemistry*. 2008;283(46):31315-22.
163. Wang G, Huang Y, Wang L-L, Zhang Y-F, Xu J, Zhou Y, et al. MicroRNA-146a suppresses ROCK1 allowing hyperphosphorylation of tau in Alzheimer's disease. *Scientific Reports*. 2016;6(1):26697.
164. Wang W-X, Rajeev BW, Stromberg AJ, Ren N, Tang G, Huang Q, et al. The expression of microRNA miR-107 decreases early in Alzheimer's disease and may accelerate disease progression through regulation of beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2008;28(5):1213-23.
165. Li JJ, Dolios G, Wang R, Liao F-F. Soluble beta-amyloid peptides, but not insoluble fibrils, have specific effect on neuronal microRNA expression. *PloS one*. 2014;9(3):e90770-e.

166. Zaidi SH, Malter JS. Amyloid precursor protein mRNA stability is controlled by a 29-base element in the 3'-untranslated region. *J Biol Chem.* 1994;269(39):24007-13.
167. Vilaro E, Barbato C, Ciotti M, Cogoni C, Ruberti F. MicroRNA-101 regulates amyloid precursor protein expression in hippocampal neurons. *The Journal of biological chemistry.* 2010;285(24):18344-51.
168. Lee RK, Knapp S, Wurtman RJ. Prostaglandin E2 stimulates amyloid precursor protein gene expression: inhibition by immunosuppressants. *J Neurosci.* 1999;19(3):940-7.
169. Yoon S, Choi Y-C, Lee Y, Jin M, Jeong Y, Yoon J, et al. Characterization of microRNAs regulating cyclooxygenase-2 gene expression. *Genes & Genomics.* 2011;33.
170. Seirafi M, Kozlov G, Gehring K. Parkin structure and function. *The FEBS journal.* 2015;282(11):2076-88.
171. Nunome K, Miyazaki S, Nakano M, Iguchi-Ariga S, Ariga H. Pyrroloquinoline Quinone Prevents Oxidative Stress-Induced Neuronal Death Probably through Changes in Oxidative Status of DJ-1. *Biological and Pharmaceutical Bulletin.* 2008;31(7):1321-6.
172. Miñones-Moyano E, Porta S, Escaramís G, Rabionet R, Iraola S, Kagerbauer B, et al. MicroRNA profiling of Parkinson's disease brains identifies early downregulation of miR-34b/c which modulate mitochondrial function. *Human Molecular Genetics.* 2011;20(15):3067-78.
173. Kabaria S, Choi DC, Chaudhuri AD, Mouradian MM, Junn E. Inhibition of miR-34b and miR-34c enhances α -synuclein expression in Parkinson's disease. *FEBS letters.* 2015;589(3):319-25.
174. Thome AD, Harms AS, Volpicelli-Daley LA, Standaert DG. microRNA-155 Regulates Alpha-Synuclein-Induced Inflammatory Responses in Models of Parkinson Disease. *The Journal of Neuroscience.* 2016;36(8):2383.
175. Caggiu E, Paulus K, Mameli G, Arru G, Sechi GP, Sechi LA. Differential expression of miRNA 155 and miRNA 146a in Parkinson's disease patients. *eNeurologicalSci.* 2018;13:1-4.
176. Kim J, Inoue K, Ishii J, Vanti WB, Voronov SV, Murchison E, et al. A MicroRNA feedback circuit in midbrain dopamine neurons. *Science (New York, NY).* 2007;317(5842):1220-4.
177. Heyer MP, Pani AK, Smeyne RJ, Kenny PJ, Feng G. Normal Midbrain Dopaminergic Neuron Development and Function in miR-133b Mutant Mice. *The Journal of Neuroscience.* 2012;32(32):10887.
178. Zhang X, Yang R, Hu B-L, Lu P, Zhou L-L, He Z-Y, et al. Reduced Circulating Levels of miR-433 and miR-133b Are Potential Biomarkers for Parkinson's Disease. *Frontiers in cellular neuroscience.* 2017;11:170-.
179. Paul S, Bravo Vázquez LA, Pérez Uribe S, Roxana Reyes-Pérez P, Sharma A. Current Status of microRNA-Based Therapeutic Approaches in Neurodegenerative Disorders. *Cells.* 2020;9(7).
180. Wang C, Ji B, Cheng B, Chen J, Bai B. Neuroprotection of microRNA in neurological disorders (Review). *Biomed Rep.* 2014;2(5):611-9.
181. Jovicic A, Zaldivar Jolissaint JF, Moser R, Silva Santos MdF, Luthi-Carter R. MicroRNA-22 (miR-22) overexpression is neuroprotective via general anti-apoptotic effects and may also target specific Huntington's disease-related mechanisms. *PloS one.* 2013;8(1):e54222-e.
182. Zuccato C, Belyaev N, Conforti P, Ooi L, Tartari M, Papadimou E, et al. Widespread disruption of repressor element-1 silencing transcription factor/neuron-restrictive silencer factor occupancy at its target genes in Huntington's disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* 2007;27(26):6972-83.
183. Roitbak T. Silencing a Multifunctional microRNA Is Beneficial for Stroke Recovery. *Frontiers in molecular neuroscience.* 2018;11:58-.
184. Koval ED, Shaner C, Zhang P, du Maine X, Fischer K, Tay J, et al. Method for widespread microRNA-155 inhibition prolongs survival in ALS-model mice. *Human molecular genetics.* 2013;22(20):4127-35.

185. Butovsky O, Jedrychowski MP, Cialic R, Krasemann S, Murugaiyan G, Fanek Z, et al. Targeting miR-155 restores abnormal microglia and attenuates disease in SOD1 mice. *Annals of neurology*. 2015;77(1):75-99.
186. Utpal Bhadra, Anisha Pal, Chhatai J, Bhadra MP. Tiny microRNAs Fine-Tune Amyotrophic Lateral Sclerosis Regulation. *IntechOpen*. 2016.
187. Ma Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2013;53:401-26.
188. LaBarge S, McDonald M, Smith-Powell L, Auwerx J, Huss JM. Estrogen-related receptor- α (ERR α) deficiency in skeletal muscle impairs regeneration in response to injury. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2014;28(3):1082-97.
189. Russell AP, Wada S, Vergani L, Hock MB, Lamon S, Léger B, et al. Disruption of skeletal muscle mitochondrial network genes and miRNAs in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Disease*. 2013;49:107-17.
190. Jiang Q, Shan K, Qun-Wang X, Zhou R-M, Yang H, Liu C, et al. Long non-coding RNA-MIAT promotes neurovascular remodeling in the eye and brain. *Oncotarget*. 2016;7(31):49688-98.
191. Sun Y, Liu R, Xia X, Xing L, Yang C, Jiang J, et al. Large-Scale Profiling of lncRNAs in Human Non-Nucleated Cells: Implications in Cell Function and Disease. *SSRN Electronic Journal*. 2018.
192. Luo C-L, Xu Z-G, Chen H, Ji J, Wang Y-H, Hu W, et al. lncRNAs and EGFRvIII sequestered in TEPs enable blood-based NSCLC diagnosis. *Cancer management and research*. 2018;10:1449-59.
193. Zhou M, Gao M, Luo Y, Gui R, Ji H. Long non-coding RNA metallothionein 1 pseudogene 3 promotes p2y12 expression by sponging miR-126 to activate platelet in diabetic animal model. *Platelets*. 2019;30(4):452-9.
194. Holdt LM, Teupser D. Long Noncoding RNA ANRIL: Lnc-ing Genetic Variation at the Chromosome 9p21 Locus to Molecular Mechanisms of Atherosclerosis. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2018;5:145-.
195. Wang X, Guo S, Hu Y, Guo H, Zhang X, Yan Y, et al. Microarray analysis of long non-coding RNA expression profiles in low high-density lipoprotein cholesterol disease. *Lipids in health and disease*. 2020;19(1):175-.
196. Sol N, Wurdinger T. Platelet RNA signatures for the detection of cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2017;36(2):263-72.
197. Zhou X, Yin C, Dang Y, Ye F, Zhang G. Identification of the long non-coding RNA H19 in plasma as a novel biomarker for diagnosis of gastric cancer. *Scientific Reports*. 2015;5(1):11516.
198. Greco S, Zaccagnini G, Fuschi P, Voellenkle C, Carrara M, Sadeghi I, et al. Increased BACE1-AS long noncoding RNA and β -amyloid levels in heart failure. *Cardiovascular Research*. 2017;113(5):453-63.
199. Luo Q, Chen Y. Long noncoding RNAs and Alzheimer's disease. *Clinical interventions in aging*. 2016;11:867-72.
200. Li F, Wang Y, Yang H, Xu Y, Zhou X, Zhang X, et al. The effect of BACE1-AS on β -amyloid generation by regulating BACE1 mRNA expression. *BMC Molecular Biology*. 2019;20(1):23.
201. Veitinger M, Varga B, Guterres SB, Zellner M. Platelets, a reliable source for peripheral Alzheimer's disease biomarkers? *Acta Neuropathologica Communications*. 2014;2(1):65.
202. Ayers D, Scerri C. Non-coding RNA influences in dementia. *Non-coding RNA Research*. 2018;3(4):188-94.
203. Wang S, Zhang X, Guo Y, Rong H, Liu T. The long noncoding RNA HOTAIR promotes Parkinson's disease by upregulating LRRK2 expression. *Oncotarget*; Vol 8, No 15. 2017.
204. Qiuyu L, Sen H, Yuyin D, Nan J, Yingjie L. lncRNA HOTAIR targets miR-126-5p to promote the progression of Parkinson's disease through RAB3IP. *Biological Chemistry*. 2019;400(9):1217-28.
205. Liu W, Zhang Q, Zhang J, Pan W, Zhao J, Xu Y. Long non-coding RNA MALAT1 contributes to cell apoptosis by sponging miR-124 in Parkinson disease. *Cell & bioscience*. 2017;7:19-.

206. You M-H, Kim BM, Chen C-H, Begley MJ, Cantley LC, Lee TH. Death-associated protein kinase 1 phosphorylates NDRG2 and induces neuronal cell death. *Cell Death & Differentiation*. 2017;24(2):238-50.
207. Lu Y, Gong Z, Jin X, Zhao P, Zhang Y, Wang Z. LncRNA MALAT1 targeting miR-124-3p regulates DAPK1 expression contributes to cell apoptosis in Parkinson's Disease. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2020;n/a(n/a).
208. D'Ambra E, Caputo D, Morlando M. Exploring the Regulatory Role of Circular RNAs in Neurodegenerative Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(21).
209. Maass PG, Glažar P, Memczak S, Dittmar G, Hollfinger I, Schreyer L, et al. A map of human circular RNAs in clinically relevant tissues. *Journal of Molecular Medicine*. 2017;95(11):1179-89.
210. Li D, Yang Y, Li Z-Q, Li L-C, Zhu X-H. Circular RNAs: from biogenesis and function to diseases. *Chinese Medical Journal*. 2019;132(20).
211. Lu Y, Tan L, Wang X. Circular HDAC9/microRNA-138/Sirtuin-1 Pathway Mediates Synaptic and Amyloid Precursor Protein Processing Deficits in Alzheimer's Disease. *Neuroscience Bulletin*. 2019;35(5):877-88.
212. Dolinar A, Koritnik B, Glavač D, Ravnik-Glavač M. Circular RNAs as Potential Blood Biomarkers in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Molecular neurobiology*. 2019;56(12):8052-62.
213. Ravnik-Glavač M, Glavač D. Circulating RNAs as Potential Biomarkers in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(5).
214. Zhou F, Guan Y, Chen Y, Zhang C, Yu L, Gao H, et al. miRNA-9 expression is upregulated in the spinal cord of G93A-SOD1 transgenic mice. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2013;6(9):1826-38.
215. Cervera-Carles L, Dols-Icardo O, Molina-Porcel L, Alcolea D, Cervantes-Gonzalez A, Muñoz-Llahuna L, et al. Assessing circular RNAs in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Neurobiology of Aging*. 2020;92:7-11.
216. Liu P, Li X, Guo X, Chen J, Li C, Chen M, et al. Circular RNA DOCK1 promotes bladder carcinoma progression via modulating circDOCK1/hsa-miR-132-3p/Sox5 signalling pathway. *Cell Proliferation*. 2019;52(4):e12614.
217. Yang H, Wang H, Shu Y, Li X. miR-103 Promotes Neurite Outgrowth and Suppresses Cells Apoptosis by Targeting Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2 in Cellular Models of Alzheimer's Disease. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2018;12:91-.