

**Aida Martínez-Sánchez.**

Investigadora principal y profesora asociada en el Departamento de Metabolismo, Diabetes y Endocrinología. Directora del máster Applied Multiomics in Biomedicine, Imperial College London, Londres, Reino Unido.

**Teresa Rodríguez-Calvo.**

Investigadora principal y jefa de la Unidad de Patología de la Diabetes Tipo 1, Institute of Diabetes Research, Helmholtz Munich, Múnich, Alemania.



El papel de los microRNAs en la diabetes

Los microARN (miRNAs, por su abreviación del inglés) son moléculas muy cortas de ARN, de 21–22 nucleótidos, que no se traducen en proteínas. Su descubrimiento se remonta a 1993, cuando Victor Ambros y Gary Ruvkun identificaron lin-4 en el nematodo *Caenorhabditis elegans*, un hallazgo que comenzó una nueva era en la biología: pequeños ARN pueden

influir el desarrollo celular y la fisiología mediante la regulación de la expresión génica. Más de dos décadas después, este trabajo ha sido reconocido con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina, un reconocimiento de la importancia que los miRNAs poseen en la regulación de prácticamente todos los procesos biológicos y áreas de enfermedad estudiadas hasta la fecha.

Aunque todas las células de nuestro organismo comparten los mismos genes, cuándo y cuáles de estos genes se convierten en proteínas (los bloques estructurales y funcionales de la célula) debe estar estrictamente regulado para que cada célula desempeñe su función específica. Solo alrededor del 2% de nuestro genoma codifica proteínas, por lo que una gran fracción del genoma restante es **no codificante**, contiene secuencias reguladoras y genera ARNs que no se traducen en proteínas, pero que desempeñan funciones esenciales en el control de los genes. Entre ellos, los miRNAs actúan regulando de forma precisa la producción de proteínas específicas mediante la modulación de sus ARN mensajeros (mRNA) (**Figura 1**). Lo que hace a los miRNAs especialmente importantes es que pueden regular simultáneamente la expresión de múltiples genes, al unirse simultáneamente a múltiples mRNAs. Esto lo hacen uniéndose a los mRNA diana mediante complementariedad parcial de bases. Esta unión promueve la degradación del mRNA diana o reducen la velocidad a la que estos se traducen en proteínas, dando lugar al **silenciamiento** de la **expresión génica** (1). Se han identificado más de 2000 miRNAs diferentes en células de mamífero, y se estima que regulan la expresión de más del 70% de nuestros genes, contribuyendo así a definir la identidad celular, mantener la función normal de los tejidos y permitir respuestas adecuadas a señales del desarrollo y del entorno.

El interés por los miRNAs en el ámbito de la diabetes surgió a raíz del descubrimiento, hace más de veinte años, de que un miRNA específico, miR-375, puede regular la secreción de insulina (2). El miR-375 es un miRNA abundante en las células β pancreáticas de los islotes de Langerhans, las únicas células de nuestro organismo responsables de producir insulina en respuesta al aumento de los niveles de glucosa tras una comida. A este hallazgo le siguieron rápidamente estudios pioneros que demostraron que los miRNAs son esenciales para el desarrollo endocrino y la formación de células productoras de hormonas. Desde entonces, el campo ha crecido de forma exponencial: actualmente, decenas de estudios al año investigan cómo los miRNAs influyen en la biología de las células β , la detección de nutrientes, las respuestas al estrés de los islotes, la autoinmunidad y el uso potencial de miRNAs circulantes como **biomarcadores**. Todo ello ha configurado nuestra visión actual de los miRNAs como componentes centrales de las redes reguladoras que mantienen la identidad y la función de las células β , y que se alteran durante la diabetes (3).

miRNAs EN LA FUNCIÓN DE LA CÉLULA β

El estudio inicial del laboratorio de Stoffel identificó la miotrofina (*myotrophin*, MTPN) como uno de los primeros mRNA dianas validados que median parte de los efectos de miR-375 sobre la exocitosis (2). Poco después, se demostró que miR-375 es esencial para el desarrollo del páncreas endocrino en pez cebra (*Zebrafish*) y que influye en la expresión del gen de la insulina, además de en su exocitosis. Estos hallazgos establecieron dos conceptos clave: (i) los miRNAs pueden regular directamente componentes centrales del acoplamiento estímulo–secreción, y (ii) un mismo miRNA puede influir en múltiples aspectos de la función de la célula β , desde la expresión génica hasta la maqui-

FIGURA 1.

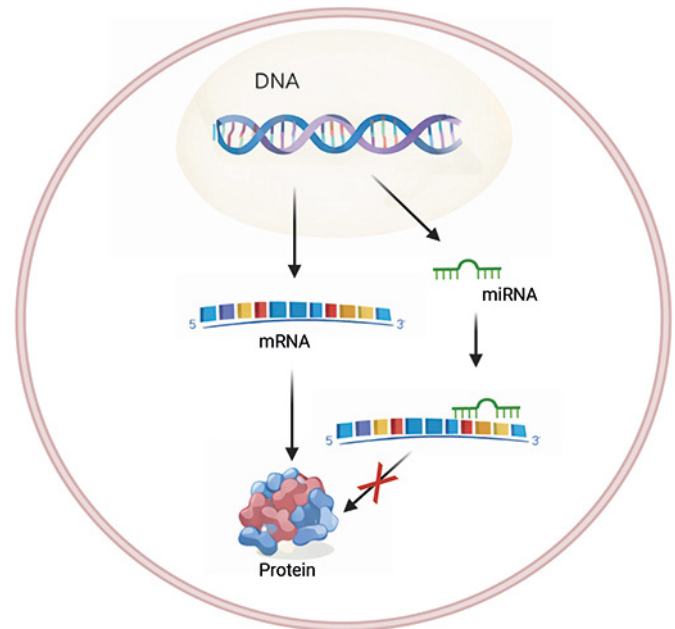


FIGURA 1. Regulación de la producción de proteínas mediada por microARNs. El ADN se transcribe a ARN mensajero (mRNA), que puede traducirse en proteína. El ADN también da lugar a microARN (miRNAs), que se transcriben y procesan hasta generar moléculas maduras monocatenarias que se unen a mRNAs diana. La unión del miRNA inhibe la traducción del mRNA y/o induce la degradación del mRNA diana, lo que da lugar a una reducción de la producción de proteínas.

naria secretora. La posterior generación de ratones con pérdida de función de miR-375 proporcionó una de las demostraciones más claras de que un solo miRNA puede regular la homeostasis de la glucosa in vivo: estos animales desarrollaron diabetes debido a una proliferación deficiente y a una reducción de la masa de las células β , y miR-375 resultó ser necesario para la expansión compensatoria de las células β en el contexto de la obesidad (4).

Más allá de miR-375, la alteración global de la producción de miRNAs reveló que estos son esenciales no solo para el **desarrollo endocrino**, sino también para el mantenimiento de la **identidad** y la función de las células β maduras (3). A nivel mecánico, la pérdida de miRNAs en células β desreguló redes que incluyen tanto represores como activadores de la expresión del gen de la insulina, poniendo de relieve un punto clave del campo: los miRNAs funcionan de forma cooperativa, y sus efectos biológicos reflejan el equilibrio combinado de muchos miRNAs más que la acción de un único regulador dominante (**Figura 2**). Un avance conceptual especialmente influyente fue la demostración de que los miRNAs ayudan a mantener la identidad de la célula β reprimiendo genes "no permitidos", es decir, genes ampliamente expresados en otros tejidos pero que deben mantenerse reprimidos en las células β maduras para preservar un acoplamiento estímulo–secreción adecuado. La represión de Slc16a1 (MCT-1, monocarboxylate transporter 1) por la familia miR-29 es un ejemplo clásico que ayudó a establecer este paradigma de mantenimiento de la identidad (3).

FIGURA 2.

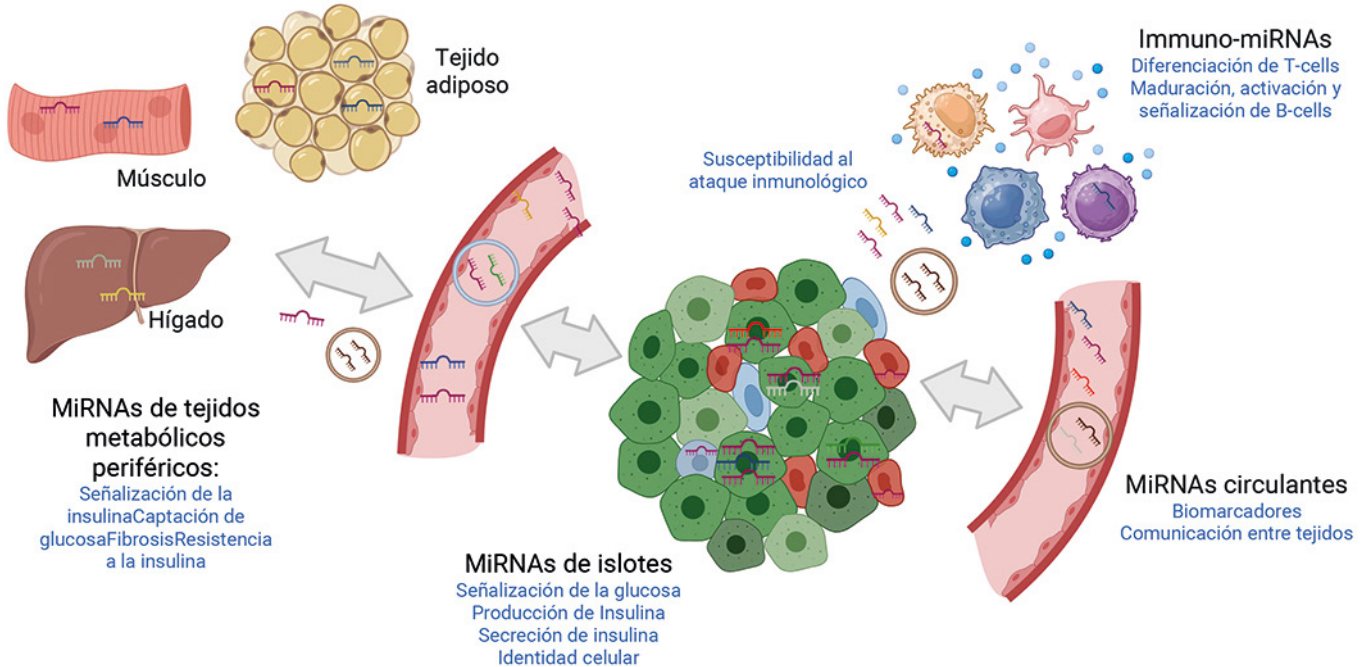


FIGURA 2. Comunicación mediada por microARN entre tejidos metabólicos, el sistema inmunitario y los islotes pancreáticos en la diabetes. Los miRNAs regulan procesos clave en los tejidos metabólicos periféricos (músculo, hígado y tejido adiposo), los islotes pancreáticos y el sistema inmunitario, influyendo en la señalización de la insulina, el metabolismo de la glucosa, la activación inmunitaria y la identidad y función de las células β . Los miRNAs circulantes, tanto libres como encapsulados en vesículas, permiten la comunicación entre tejidos y pueden actuar como biomarcadores, mientras que los miRNAs derivados de células inmunitarias pueden además afectar directamente a la función de los islotes. La disregulación de estas redes de miRNAs contribuye a la disfunción de las células β y al desarrollo de la diabetes.

» miRNAs EN LA DIABETES TIPO 2 (DT2)

Un tema central que ha emergido tras dos décadas de investigación es que la expresión de miRNAs en los islotes es altamente dinámica y está fuertemente influida por la disponibilidad de nutrientes, el estrés metabólico y la enfermedad. Estudios en modelos de ratón de **obesidad y DT2**, en el embarazo y en islotes de donantes humanos han descrito repetidamente cambios en los perfiles de miRNAs, implicándolos en la compensación de las células β , la apoptosis y la pérdida de identidad. De forma importante, un conjunto más reducido de estudios mecanísticos ha aportado información directa sobre cómo los miRNAs conectan la señalización nutricional y del estrés con la disfunción de las células β . Un ejemplo es la sobreexpresión selectiva de miembros de la familia miR-200 en islotes de individuos con DT2 y en el modelo murino db/db. La expresión forzada de miR-200 en células β promueve la diabetes

al reprimir redes de resistencia al estrés y anti-apoptóticas (5). Otro ejemplo relevante es la disregulación de miRNAs localizados en la región genómica improntada *DLK1-MEG3* debido a alteraciones en la metilación del ADN en la DT2 humana (6). Otros ejemplos mecanísticos incluyen miRNAs implicados en la proliferación compensatoria, la transcripción de la insulina, la exocitosis, el estrés oxidativo y la homeostasis del retículo endoplásmico, lo que ilustra cómo los miRNAs convergen en múltiples vulnerabilidades de la célula β relevantes para la DT2 (7).

Aunque gran parte de la literatura inicial sobre miRNAs en diabetes se centró en los islotes pancreáticos y la secreción de insulina, actualmente está claro que los miRNAs también juegan un papel importante en la regulación de la **homeostasis de la glucosa** en tejidos periféricos que determinan la sensibilidad a la insulina, como el hígado, el músculo esquelético, el tejido adiposo y la vasculatu-

ra (8) (**Figura 2**). En estos órganos, los miRNAs ajustan vías centrales de la acción de la insulina—como la señalización del receptor de insulina (PI3K-AKT), la captación y utilización de glucosa, el almacenamiento y movilización de lípidos, la función mitocondrial y las respuestas inflamatorias al estrés—. La disregulación de estos programas de miRNAs en la obesidad y DT2 puede contribuir directamente a la resistencia a la insulina al desplazar el equilibrio de las redes metabólicas e inflamatorias y al alterar la comunicación entre órganos. Esta comunicación entre órganos puede estar mediada no solo por hormonas y citocinas clásicas, sino también por los propios miRNAs. Muchos miRNAs se liberan a la circulación, ya sea unidos a proteínas o empaquetados en vesículas extracelulares (EVs), que los protegen de la degradación. Esto ha impulsado dos líneas paralelas de investigación en la DT2: por un lado, el uso de miRNAs circulantes como biomarcadores mínimamente invasivos »

EL DESCUBRIMIENTO DE LOS miRNAs FUE RECONOCIDO CON EL PREMIO NOBEL DE FISIOLÓGÍA O MEDICINA EN 2024

» que informan sobre el estrés metabólico, la disfunción tisular o la progresión de la enfermedad; y por otro, la posibilidad de que los miRNAs asociados a EV contribuyan activamente al diálogo metabólico entre órganos. En este contexto, el tejido adiposo, el hígado, el músculo y las células inmunitarias se han propuesto como fuentes de miRNAs circulantes que correlacionan con la resistencia a la insulina y la inflamación, mientras que nuevos estudios sugieren también que los islotes sometidos a estrés pueden liberar miRNAs que influyen en el metabolismo periférico (*Figura 2*). Por ejemplo, la secreción de miembros de la familia miR-29 por los islotes en respuesta a ácidos grasos elevados se ha relacionado con el direccionamiento al hígado y con un deterioro de la señalización de la insulina, lo que sugiere que las respuestas al estrés de las células β podrían, en determinados contextos, contribuir activamente a la resistencia sistémica a la insulina (9).

miRNAs EN LA DIABETES TIPO 1 (DT1)

La implicación de los miRNAs en la patogénesis de la DT1 se centra principalmente en torno a dos ejes: la modulación de la susceptibilidad de las células β a la destrucción mediada por el sistema inmunitario, y la contribución de miRNAs derivados de células inmunitarias a la autoinmunidad. La expresión de miRNAs en los islotes está alterada en la DT1 tanto en modelos murinos como en humanos, y en respuesta a condiciones que imitan la DT1, como la exposición a citocinas (10).

El papel de los miRNAs derivados de células inmunitarias en la autoinmunidad contra los islotes ha sido otro ámbito de gran avance, con varios “inmuno-miRNAs” expresados o enriquecidos específicamente en linfocitos (*Figura 2*) (11). Por ejemplo, los linfocitos T activados liberan exosomas que contienen miR-142-3p, miR-142-5p y miR-155, los cuales pueden ser captados por las células β , desencadenando apoptosis a través de la señalización de

quimiocinas y promoviendo una mayor infiltración inmunitaria. Estudios funcionales demostraron que miR-142-3p deteriora la inducción y la estabilidad de las células T reguladoras (Treg), mientras que su inhibición restaura su función y reduce la autoinmunidad en los islotes pancreáticos (11). Estos hallazgos subrayan la existencia de un canal de comunicación recíproco: las células inmunitarias no solo responden a señales derivadas de los islotes, sino que reprograman activamente a las células β mediante la transferencia de miRNAs mediada por EVs. Estos estudios señalan un papel relevante de los miRNAs de origen inmunitario en la homeostasis inmune y destacan su potencial como dianas terapéuticas para la modulación del sistema inmunitario.

Además, al igual que en la DT2, los miRNAs circulantes se han explorado como biomarcadores del inicio de la DT1 y de las terapias de reemplazo de células β , con los miRNAs en EVs desempeñando funciones centrales de conexión (10). Sebastiani y colaboradores fueron los primeros en vincular la expresión de un miRNA (miR-326) en linfocitos de sangre periférica con los autoanticuerpos en la DT1, asociando los niveles de miRNA con la enfermedad. En un esfuerzo reciente a gran escala, Hardikar y colegas construyeron un índice dinámico de riesgo derivado de perfiles de miRNAs circulantes en el estudio internacional **PREDICT T1D**, que incluyó 5.983 muestras de siete países y cuatro continentes. Al priorizar miRNAs con una fuerte relevancia biológica para el páncreas endocrino, identificaron un panel refinado de 50 miRNAs alterados de forma consistente en la DT1 (12).

Cabe destacar que, dado que miR-375 es abundante y relativamente enriquecido en células β , también se ha convertido en un candidato destacado en los esfuerzos por identificar biomarcadores circulantes de pérdida de células β en diabetes y en el contexto del trasplante de islotes. Otros miRNAs, como miR-216a-5p,

miR-148a-3p y miR-29b-3p, también se encontraron elevados en circulación en modelos preclínicos de trasplante y en pacientes sometidos a pancreatectomía total con autotrasplante de islotes (TPIAT), donde se correlacionaron negativamente con la función del injerto (13). No obstante, este tipo de estudios sigue siendo escaso y a menudo está limitado por tamaños de muestra reducidos y una reproducibilidad limitada.

PROGRESO, RETOS PERSISTENTES Y HORIZONTE TRASLACIONAL

A pesar de la abundancia de estudios descriptivos, siguen existiendo importantes preguntas abiertas. Todavía estamos lejos de comprender plenamente los mecanismos que impulsan los cambios en los miRNAs en respuesta a nutrientes y enfermedad, o hasta qué punto programas específicos de miRNAs contribuyen de forma causal a la progresión de la diabetes en lugar de reflejar respuestas secundarias al estrés. Las regiones genómicas que activan los miRNAs pueden situarse muy alejadas de la secuencia madura del miRNA, lo que dificulta la identificación de sus promotores o la vinculación de su expresión con señales metabólicas o variación genética. Los niveles de miRNAs también están modulados por su procesamiento y su velocidad de degradación, pero estos pasos apenas se han estudiado en las células β . Por último, incluso cuando un miRNA está presente, su actividad puede verse modificada por otras moléculas celulares: algunas proteínas afectan la afinidad de unión de los miRNAs a sus dianas, y otros ARN pueden actuar como “esponjas” que reducen su efecto. Estas capas adicionales de control están bien reconocidas en otros tejidos, pero continúan poco caracterizadas en los islotes y en otras células metabólicas.

Una cuestión emergente es si nos hemos centrado de forma demasiado restrictiva en las formas “estándar” de los »

» miRNAs. Muchos miRNAs existen como variantes de secuencia ligeramente distintas, conocidas como **isomiRs**, que surgen durante la producción del miRNA o mediante modificaciones posteriores. Estas variantes pueden diferir en sus extremos y, por tanto, regular conjuntos distintos de genes. Estudios recientes sugieren que los isomiRs constituyen una fracción sustancial de los miRNAs presentes en los islotes, lo que plantea la posibilidad de que se pierda información reguladora relevante cuando los análisis tratan todas las variantes como un único miRNA.

La estabilidad de los miRNAs en sangre y su sensibilidad a los cambios patológicos han impulsado un gran interés en los miRNAs circulantes como biomarcadores no invasivos del riesgo de diabetes, su progresión y la respuesta al tratamiento. Sin embargo, los estudios de biomarcadores a menudo han estado limitados por tamaños de cohorte reducidos, heterogeneidad poblacional y variabilidad metodológica, lo que ha dado lugar a un solapamiento modesto entre los perfiles propuestos. Estudios recientes de mayor escala y multi-cohorte son prometedores, pero también ponen de manifiesto un reto práctico: una predicción robusta puede requerir paneles de múltiples miRNAs, lo que puede plantear problemas de coste, estandarización e implementación clínica.

Desde el punto de vista terapéutico, los miRNAs ofrecen un concepto atractivo: modificando un único miRNA, es posible modular toda una red génica relevante para la supervivencia, identidad o secreción de insulina de las células β . Esto es fundamentalmente distinto a abordar la resistencia a la insulina en tejidos periféricos, ya que las células β representan una población celular limitada y vulnerable, cuya disfunción determina en última instancia la progresión de la enfermedad. Sin embargo, esta es también la principal dificultad, ya que la alternación simultánea de múltiples genes incrementa el riesgo de efectos no deseados, y la administración específica a células β sigue siendo una barrera importante. Los inhibidores o miméticos de oligonucleótidos administrados de forma sistémica suelen acumularse en hígado y riñón más que en los islotes, lo que limita su potencia y especificidad. Las estrategias basadas en virus pueden lograr una expresión elevada, pero plantean preocupaciones sobre especificidad tisular, reversibilidad e inmunogenicidad. Estrategias emergentes, incluyendo oligonucleótidos conjugados a ligandos (por ejemplo, aprovechando la captación mediada por GLP-1R), nanopartículas transportadoras y la manipulación local en contextos de trasplante, podrían mejorar la viabilidad, pero se encuentran aún en fases tempranas. Determinar si estas estrategias pueden administrarse de forma eficiente y segura a las células β humanas in vivo sigue siendo una cuestión traslacional clave. **D**

CONCLUSIÓN

En conclusión, los miRNAs han emergido como reguladores centrales de la biología de la diabetes, integrando redes génicas que controlan el desarrollo, la identidad y las respuestas al estrés de las células β , al tiempo que juegan un papel en la regulación inmunitaria, la sensibilidad periférica a la insulina y la comunicación entre órganos. Aunque se han logrado avances significativos, persisten retos clave en la definición de interacciones causales entre miRNA y genes diana, en la comprensión de cómo las señales metabólicas regulan los programas de miRNAs y en la traducción de estos conocimientos en biomarcadores robustos o terapias seguras y específicas de tejido. Abordar estas lagunas será esencial para que se pueda materializar todo el potencial de los miRNAs en el diagnóstico y tratamiento tanto de la DT1 como de la DT2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jouravleva, K. and P.D. Zamore, A guide to the biogenesis and functions of endogenous small non-coding RNAs in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2025.
2. Poy, M.N., et al., A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. *Nature*, 2004. 432(7014): p. 226-30.
3. Martínez-Sánchez, A., G.A. Rutter, and M. Latreille, miRNAs in β -Cell Development, Identity, and Disease. *Front Genet*, 2016. 7: p. 226.
4. Eliasson, L., The small RNA miR-375 - a pancreatic islet abundant miRNA with multiple roles in endocrine beta cell function. *Mol Cell Endocrinol*, 2017. 456: p. 95-101.
5. Belgardt, B.F., et al., The microRNA-200 family regulates pancreatic beta cell survival in type 2 diabetes. *Nat Med*, 2015. 21(6): p. 619-27.
6. Kameswaran, V., et al., Epigenetic Regulation of the DLK1-MEG3 MicroRNA Cluster in Human Type 2 Diabetic Islets. *Cell Metab*, 2014. 19(1): p. 135-45.
7. Sałówka, A. and A. Martínez-Sánchez, Molecular Mechanisms of Nutrient-Mediated Regulation of MicroRNAs in Pancreatic β -cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021. 12: p. 704824.
8. Shaik Syed Ali, P., M. Parwez Ahmad, and K.M. Huria Parveen, MicroRNAs in diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*, 2025. 24(1): p. 77.
9. Li, J., et al., Pancreatic β cells control glucose homeostasis via the secretion of exosomal miR-29 family. *J Extracell Vesicles*, 2021. 10(3): p. e12055.
10. Cho, H., et al., microRNAs in Type 1 Diabetes: Roles, Pathological Mechanisms, and Therapeutic Potential. *Int J Mol Sci*, 2025. 26(7).
11. Scherm, M.G., et al., The role of T cell miRNAs for regulatory T cell induction in islet autoimmunity. *Mol Metab*, 2019. 27S(Suppl): p. S122-S128.
12. Joglekar, M.V., et al., A microRNA-based dynamic risk score for type 1 diabetes. *Nat Med*, 2025. 31(8): p. 2622-2631.
13. Saravanan, P.B., et al., Differential expression and release of exosomal miRNAs by human islets under inflammatory and hypoxic stress. *Diabetologia*, 2019. 62(10): p. 1901-1914.