<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i5.6903>

En búsqueda de biomarcadores en linfoma cutáneo: microARNs en el diagnóstico y pronóstico de la micosis fungoide y el síndrome de Sézary

In search of biomarkers in cutaneous lymphoma: microRNAs in the diagnosis and prognosis of mycosis fungoides and Sezary syndrome.

María Fernanda Tibaduiza-García,¹ Margarita María Velásquez-Lopera²

Resumen

La micosis fungoide y el síndrome de Sézary forman parte del heterogéneo grupo de los linfomas cutáneos de células T; hasta la fecha no se conoce con exactitud el evento específico que precipita la transformación maligna ni se han determinado completamente los eventos que desvían el daño localizado hacia formas leucemoides. Con los avances en el estudio de los microARNs –pequeños fragmentos de ARN que cumplen funciones reguladoras postranscripcionales– y el reconocimiento de su participación en la fisiopatología de las malignidades hematológicas y sólidas, se han multiplicado los estudios que buscan determinar el papel de las aberraciones de su expresión. En esta revisión se presentan algunos de los microARN, como miR-21, miR-22, miR-155, miR-181 y miR-214, sus funciones y su posible utilidad para el diagnóstico y estadificación de estos tipos de linfomas cutáneos.

PALABRAS CLAVE: Micosis fungoide; síndrome de Sézary; linfoma cutáneo de células T; microARN; miARN.

Abstract

Mycosis fungoides and Sezary syndrome are part of the heterogeneous group of cutaneous T-cell lymphomas. To date, the specific event that precipitates malignant transformation has not been exactly known, nor have the events that divert localized disease to leukemoid forms. With the advances in the study of microRNAs –small fragments of RNA that fulfill post-transcriptional regulatory functions– and the recognition of their participation in the pathophysiology of hematological and solid malignancies, studies that seek to determine the role of the aberrations of her expression have multiplied. This review aims to summarize some of the microRNAs, such as miR-21, miR-22, miR-155, miR-181 and miR-214, their functions and their possible utility for the diagnosis and staging of these types of cutaneous lymphomas.

KEYWORDS: Mycosis fungoides; Sezary syndrome; Cutaneous T-cell lymphomas; MicroRNA; miRNAs.

¹ Médica, residente de dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Médica dermatóloga, Doctora en Ciencias Básicas Biomédicas, Inmunología. Profesora de la Sección de Dermatología, Centro de Investigaciones Dermatológicas CIDERM, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Colombia.

Recibido: agosto 2020

Aceptado: octubre 2020

Correspondencia

María Fernanda Tibaduiza García
maria.tibaduiza@udea.edu.co

Este artículo debe citarse como: Tibaduiza-García MF, Velásquez-Lopera MM. En búsqueda de biomarcadores en linfoma cutáneo: microARNs en el diagnóstico y pronóstico de la micosis fungoide y el síndrome de Sézary. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (5): 725-738.

ANTECEDENTES

La micosis fungoide es el tipo más común de linfoma cutáneo de células T, corresponde aproximadamente al 50% de estos linfomas y tiene incidencia de 4.1 personas por millón al año.¹ Se distingue por la infiltración y proliferación progresiva de linfocitos T CD4+ residentes en la piel asociados con un microambiente inflamatorio crónico y morfológicamente se observan parches, placas y tumores. Un porcentaje de pacientes progresarán hacia la diseminación a nódulos linfáticos, sangre y otros órganos.²⁻⁵ Para su estadificación se tiene en cuenta el daño en piel (T), nódulos linfáticos (N), vísceras (M) y sangre (B), el tipo de lesión en piel (placas, parches y tumores) y el porcentaje de área corporal afectada (< 10%, 10-80% y 80%).^{1,6} El daño sistémico implica el aumento de la agresividad y de la mortalidad, de tal manera que la supervivencia a 5 años en la micosis fungoide cambia del 94% en estadio IA al 48% en estadio IIB y a un 18% en estadio IV.⁷ Hasta la fecha se desconoce la causa de los linfomas cutáneos de células T y, aunque hay adelantos en la comprensión de los eventos inmunopatogénicos, se desconocen todos los eventos desencadenantes y los oncogenes que participan en la transformación maligna.

Uno de los hallazgos más consistentes se asocia con que las células T neoplásicas que expresan de forma constitutiva un IL-2Rgc de alta afinidad (cadena gamma común del receptor de interleucina 2), la estimulación mantenida por citocinas de señalización como IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 e IL-21 y la activación de Jak3 y STAT3/5 independiente de citocinas parecen participar en el inicio y en la progresión del linfoma cutáneo de células T. La vía de señalización de Jak/STAT (*Janus kinases/Signal transducer and activator of transcription*) promueve la expresión de IL-5, IL-10, IL-17A e IL-17F, polarizando las respuestas hacia Th2 y Th17. Esto se correlaciona con disminución de la apoptosis y aumento de la

proliferación de linfocitos T, posiblemente por la inducción de Bcl2 (*B-cell lymphoma 2*).^{4,8}

La similitud morfológica de la micosis fungoide con las lesiones causadas por dermatosis inflamatorias benignas y la sutileza de las características en la histología dificultan su diagnóstico temprano. Asimismo, el uso de estrategias, como la inmunohistoquímica y la secuenciación de los rearreglos del TCR (receptor del linfocito T) no mejora el rendimiento diagnóstico, puesto que algunas enfermedades inflamatorias de la piel y cambios asociados con la vejez comparten estas características pudiendo dar lugar a falsos positivos.^{9,10} Establecer un diagnóstico temprano podría permitir un tratamiento acertado y así repercutir en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.^{9,11}

Actualmente el enfoque se basa en la vigilancia clínica de las lesiones y el tratamiento con terapias tópicas y dirigidas a la piel en los estadios tempranos, los tratamientos se escalan a medida que surgen signos de progresión. No existen herramientas que al inicio de la enfermedad permitan predecir qué pacientes manifestarán formas más avanzadas, aunque sí se han descrito algunos factores de pronóstico, por ejemplo, el *Cutaneous Lymphoma International Consortium* reconoce que la edad, el tamaño, la transformación a células grandes y la LDH (lactato deshidrogenasa) alta, tienen valor pronóstico en micosis fungoide avanzada y en síndrome de Sézary.^{2,9,10,12} De acuerdo con los estudios realizados en una cohorte de 1502 pacientes se planteó el índice pronóstico internacional del linfoma cutáneo (CLIPi por sus siglas en inglés), que permitiría la clasificación de la micosis fungoide de acuerdo con el riesgo de progresión y supervivencia como riesgo bajo, intermedio y alto.¹³ Aunque se han descrito cambios genéticos y epigenéticos, aún no se han determinado moléculas específicas para la clasificación pronóstica que permitan predecir la progresión.^{2,11} Es im-

portante resaltar que las guías de tratamiento se basan en la estratificación del linfoma y no en el riesgo de progresión; identificar el riesgo de progresión permitiría un mejor seguimiento y manejo de los pacientes.²

El síndrome de Sézary es el segundo linfoma cutáneo de células T más frecuente después de la micosis fungoide; aunque los criterios de clasificación no permiten una distinción exacta entre ellos, se han reconocido como enfermedades diferentes.^{1,6} El síndrome de Sézary tiene incidencia de 0.1 personas por millón y se distingue por afectación de más del 80% de la superficie corporal, diseminación sistémica y reacción leucemoide con linfocitos atípicos de núcleo cerebriforme.^{1,5} Las lesiones en piel pueden variar desde eritema generalizado leve hasta dermatitis exfoliativa con hiperqueratosis y queratoderma palmoplantar; se requiere afectación sanguínea periférica con un conteo de más de 1000 linfocitos atípicos (correspondientes con un estadio B2) para la denominación de síndrome de Sézary.^{5,6,10,14} Las células T de memoria se han reconocido como la línea celular implicada en micosis fungoide y SS; sin embargo, la caracterización fenotípica ha descrito que las células T de memoria residentes de la piel (TRM, por sus siglas en inglés) son las células neoplásicas en la micosis fungoide, mientras que en el SS son las células T epidermotrópicas de memoria central (TCM, por sus siglas en inglés).^{5,6,14}

El síndrome de Sézary puede aparecer *de novo* o como progresión de la micosis fungoide, este último se denomina síndrome de Sézary secundario. A diferencia del síndrome de Sézary, en la micosis fungoide eritrodérmica la afectación sanguínea es mínima.^{5,15} Hasta el momento la identificación de una expresión combinada de KIR3DL2/CD158k (*Killer cell immunoglobulin-like receptor 3DL2*), TWIST, PLS3 (*plastin-3*) y CD335/NKp46 (*Natural cytotoxicity triggering receptor-1*) mARNs se ha propuesto para el

diagnóstico de síndrome de Sézary y como biomarcadores para predecir la progresión a síndrome de Sézary. El síndrome de Sézary es una afección clínica más agresiva para la cual hasta la fecha no existen terapias curativas ni con altas tasas de mejoría.⁵

Ante la dificultad para diferenciar la micosis fungoide de las dermatosis inflamatorias benignas en las etapas iniciales de la enfermedad, las limitaciones para identificar los casos en riesgo de progresión y la ausencia de terapias curativas, se están investigando distintos biomarcadores que se expresen de forma específica en las células malignas y contribuyan a la solución de estas limitaciones.

La importancia de las mutaciones somáticas y de la regulación epigenética es ampliamente reconocida y estudiada para el entendimiento de la patogénesis de las neoplasias. Se ha demostrado que los linfocitos T neoplásicos muestran cambios genéticos en la señalización por el TCR (*T cell receptor*), activación de NAFTA (*Nuclear factor of activated T-cells*) y NF-KB (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) y señalización por JAK/STAT. Además, se ha descrito la expresión de marcadores de diferentes poblaciones neoplásicas como Th1, Th2, Th17 y Treg.³ En cuanto a marcadores epigenéticos, unos de los más estudiados recientemente son los microARNs (micro ácidos ribonucleicos, miR), los cuales son fragmentos de ARN no codificante de 18 a 22 nucleótidos que se unen a la porción 3' del mARN (ARN mensajero) por medio de una serie de nucleótidos complementarios como parte de un RISC (complejo silenciador inducido por ARN, por sus siglas en inglés). Estos miR ejercen múltiples funciones intra y extracelulares.^{7,9,11,16}

METODOLOGÍA

Se hizo una revisión narrativa de la bibliografía en las bases de datos Medline- PubMed (National

Library of Medicine, Estados Unidos), Scopus (Elsevier) y Clinical Key y se revisaron artículos en español e inglés entre enero de 2010 y agosto de 2019.

MICROARN

Los microARN (miR) son moduladores postranscripcionales de la expresión génica que crean una red redundante y compleja de regulación, de forma que un solo miR puede tener acción sobre más de 100 objetivos, a su vez, un mismo gen pueden ser blanco de múltiples miR.^{11,16} Los miR pueden ser regulados por otras modificaciones epigenéticas como la metilación o la acetilación de histonas.¹⁶

Los miR están relacionados con regiones genómicas afectadas por el cáncer asociadas con la proliferación, la diferenciación, la invasión y la apoptosis celular, en las que ocurre pérdida de regiones de heterocigocidad y de ampliación, de puntos de chequeo y de sitios frágiles que son comunes en las roturas cromosómicas.^{16,17}

La evaluación de los miR se ha realizado en biopsias y su expresión varía en diferentes tejidos; éstos son estables en plasma o suero y resistentes a la degradación, por lo que las mediciones en sangre periférica resultarían más sencillas para el seguimiento de los pacientes. Los miR han despertado un gran interés como biomarcadores en el diagnóstico temprano y pronóstico de algunas malignidades; incluso, se consideran blancos terapéuticos pues su inhibición o rescate otorgaría la posibilidad de dar un tratamiento específico a tipos celulares o tumores y la interrupción de múltiples vías celulares implicadas en la supervivencia y proliferación de células malignas.^{11,16,17}

Se han descrito decenas de miR diferentes en biopsias y plasma de pacientes con micosis fungoide y síndrome de Sézary, relacionados con el diagnóstico y la supervivencia general

(**Cuadro 1**). A continuación, se presentan los mejor conocidos a la fecha.

miR-21

Es conocido como oncogén en varios tipos de cáncer sólidos y en el caso particular del linfoma cutáneo de células T se expresa de forma errante.¹⁸ Su sobreexpresión está asociada con degradación de PTEN (*phosphatase and tensin homolog*), lo que aumenta la proliferación, invasión y migración celular; a su vez, PTEN se ha asociado con resistencia a los inhibidores de la tirosina cinasa.^{4,9,19,20} Como se describirá con detalle más adelante, hay estudios que han demostrado la activación de STAT3 y STAT5 en las células neoplásicas, independientemente de la estimulación por citocinas por el receptor gamma común.²¹ Tanto STAT3 como STAT5 se han asociado con aumento de miR-21.^{18,21} Al usar un antagonista de miR (antagomiR) de miR-21 se induce apoptosis, en ese mismo sentido, se ha comprobado que la inducción de miR-21 es anti-apoptósica.²⁰⁻²³ Sin embargo, miR-21 también se expresa en células estromales de piel y en otras condiciones inflamatorias, lo que limita sus fines diagnósticos y terapéuticos.^{19,21}

miR-22

Es un miARN conocido como supresor de tumores en algunas formas de cáncer sólido y sus metástasis y se ha descrito pérdida de su expresión en células T CD4+ de pacientes con síndrome de Sézary.^{4,24,25}

Como se había descrito, se ha considerado que tanto IL-2Rgc, moléculas corriente abajo de esta vía como Janus cinasa-3 (Jak3), STAT3 y STAT5 y las citocinas asociadas con este receptor, como IL-2, IL-4, IL-17, IL-15 y IL-21 están implicadas en la patogénesis y progresión del linfoma.^{4,8,18} La activación constitutiva de la vía de Jak3/STAT y la consiguiente proliferación celular indepen-

Cuadro 1. Algunos miR y su posible aplicación en micosis fungoide y síndrome de Sézary

	Definición	Aplicación	Referencias
miR-21	Oncogén en varias neoplasias sólidas	AntagomiR de miR-21 induce apoptosis	Lindahl y col., 2016; Narducci y col., 2011; Ralfkiaer y col., 2011; Stadler & Stranzenbach, 2018; Van Der Fits y col., 2011
miR-22	Supresor de tumores en neoplasias sólidas y sus metástasis	Transfección de miR-22 podría potenciar la respuesta a la quimioterapia y fotoquimioterapia en linfoma cutáneo de células T	Ballabio y col., 2010; Sibbesen y col., 2015; Xiong, 2012; Berger y col., 2010
miR-155	Sobreexpresado en neoplasias sólidas y hematológicas	Posible relación para diagnóstico, pronóstico, respuesta al tratamiento	Garaicoa y col., 2016; Kopp y col., 2013; Shen y col., 2018; Dusílková y col., 2017; Marosvári y col., 2015; van Kester y col., 2011; Kohnken y col., 2016
miR-181	Gen supresor de tumores linfomas de células B periférico y leucemia linfocítica crónica	Sobreexpresión de miR-181a y Bcl2 asociados con resistencia a quimioterapia y progresión Bajas concentraciones de miR-181b, se asocian con peor pronóstico miR-181a expresado de forma aberrante en variante foliculotropa miR-181b expresado de forma aberrante en variante células grandes	van Kester y col., 2011; Zhu y col., 2012; Marosvári y col., 2015
miR-223	miARN intergénico con expresión disminuida en linfoma cutáneo de células T	Sobreexpresión se ha asociado con micosis fungoide foliculotropa	Ballabio y col., 2010; Marosvári y col., 2015; Narducci y col., 2011; Ralfkiaer y col., 2011
miR-214	Conocido para diagnóstico y pronóstico en varios tipos de cáncer	AntagomiR-214 demostró disminución en las lesiones en ratones	Feng y col., 2017; Kohnken y col., 2016; Narducci y col., 2011; Kohnken y col., 2019; Kohnken, Wen, y col., 2017
miR-29b	epi-miR, supresor de tumores en distintos tipos de cáncer	La administración de bortezomib aumentó las concentraciones de miR-29b La transfección directa con el miR-29b disminuye de la expresión de BRD4	Yan y col., 2015; Kohnken y col., 2018; Mishra, Sullivan, & Caligiuri, 2014; Stadler & Stranzenbach, 2018

Bcl2: linfoma de células B; BRD4: *bromodomain-containing protein 4*; miR: microARN.

diente de interleucinas se ha considerado una alteración de reguladores como SCOS3 y SHP1, así como de la expresión de IL-5, IL-10, IL-17 A e IL-17F y de la producción de factores angiogénicos (Kohnken & Mishra, 2019; Sibbesen et al., 2015).

Sibbesen y su grupo comprobaron la represión de miR-22 en las células de linfoma cutáneo de

células T y proponen un modelo basado en la activación de Jak3/STAT y la unión al promotor miR-22HG, lo que inhibe la transcripción directa del gen. Además, evaluaron que la expresión de miR-22 disminuye la expresión de blancos conocidos como MAX, MYCBP, HDAC4, CDK6 y NCoA1. Esta inhibición fue mayor en MAX (*MYC associated factor X*) y en MYCBP (*MYC binding protein*), ambos asociados con el onco-

gén C-myc.⁴ Por último, NCoA1 (*steroid receptor co-activator (SRC-1)*) es un coactivador de transcripción que se ha encontrado disminuido en varios tipos de cáncer no hematológico y que se ha relacionado con resistencia tumoral a la quimioterapia, por lo que los autores plantean que la transfección de miR-22 podría potenciar la respuesta a la quimioterapia, e incluso a otras formas de tratamiento como la fotoquimioterapia en linfoma cutáneo de células T.^{4,26}

Es importante resaltar que STAT5 es un inhibidor transcripcional de la ciclina D2 y BCL6 y que se ha implicado en el reclutamiento de EZH2 (*enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit*), lo que lleva a cambios conformacionales en la cromatina y a trimetilación de histonas. Tanto STAT3 como STAT4 reclutan HDACs (*histone deacetylase*), cuya función inhibidora o activadora varía de acuerdo con el ambiente celular. En el estudio se comprobó que la adición de un inhibidor de EZH no tiene efectos en miR-22, pero que un inhibidor de HDACs causa aumento de miR-22.⁴

miR-155

Es uno de los miR más estudiados en oncología se encuentra sobreexpresado en neoplasias sólidas y hematológicas donde promueve la inestabilidad del genoma, la proliferación y supervivencia de células malignas y se ha sugerido que tiene varias funciones en el desarrollo y la activación de células del sistema inmunitario, como los linfocitos T y B.^{8,9,27} Estudios han indicado que afecta factores de transcripción, como PU.1 o SHIP1-PIP3-KT y la vía STAT5/BIC/miR-155, la última relacionada con el control de la proliferación celular durante la malignización de las células T, con evidencia que el aumento de miR-155 puede inducir linfomas en ratones.^{8,11} STAT5 se une al promotor pri-miR-155 y forma parte de la vía de señalización de IL-2R/JAK3, corriente demostrada al evaluar los efectos de la

inhibición de JAK3 y el bloqueo de STAT5 en la expresión de miR-155 y en la proliferación celular, efecto que se ha asociado con la inducción de Bcl-2, bcl-xl, cyclin D y c-myc.^{8,16}

A pesar de que miR-155 se ha identificado en dermatosis benignas, su expresión está constitutivamente aumentada y es mayor en células malignas que en otros linfocitos T.^{8,9,22,28} Su participación en la oncogénesis de los linfomas cutáneos de células T se ha relacionado con STAT5 como lo demostraron Kopp y su grupo al inducir la expresión de miR-155 con el estímulo de IL-15 y al disminuirla al aplicar un inhibidor de Jak.^{5,8,27,28}

Recientemente, Shen y su grupo analizaron un grupo de miR candidatos e identificaron 5 miR (miR-200b, miR 203, miR 1230b, miR 124-3p y miR-155) que permiten diferenciar entre dermatosis inflamatorias y linfoma cutáneo de células T con una AUC (del inglés *area under the curve*) del 95.6% (IC95%: 91-100%, sensibilidad del 96% y especificidad del 72%). Además, determinaron que la expresión de miR-155 puede tener valor pronóstico con un HR de 2.706 en los pacientes con más alta expresión, de tal forma que hubo una tasa de supervivencia de 96 meses en este grupo comparada con 384 meses en el grupo de expresión baja; conclusión a la que pueden sumarse otros estudios anteriores.^{9,22,27,29,30,31}

Shen y colaboradores, además, desarrollaron una clasificación de supervivencia a 5 años con los siguientes métodos: un panel de 2-miR 0.796 (IC95%: 0.725-0.866; sensibilidad = 68.9%; especificidad = 71.6%), Ki-67 AUC = 0.741; (IC95%: 0.661-0.821; sensibilidad = 71.6%; especificidad = 62.2%) y 2-miR con Ki-67 (AUC = 0.833; IC95%: 0.767 a 0.898; sensibilidad = 77%; especificidad = 81.1%).⁹

Otro importante estudio de casos y controles realizado por Dusílková y colaboradores determinó que entre los múltiples miR encontrados,

destacaron que miR-155 estaba significativamente incrementado en pacientes con micosis fungoide y síndrome de Sézary, mientras que las concentraciones de miR-203 y 205 estaban disminuidas en los pacientes con linfoma. Al realizar un panel de 5 miR (miR-155, miR-203, miR-205, miR-223 y miR-22) obtuvieron un alto rendimiento diagnóstico para diferenciar entre linfoma cutáneo de células T y lesiones cutáneas benignas con especificidad del 100% (IC: 71-100%, $p = 0.1$) y sensibilidad del 94% (IC: 81-99%, $p = 1.941 \times 10^{-8}$). Además, evaluaron las concentraciones de miR respecto a los estadios del ISCL/EORTC, de tal forma que encontraron una relación directa de éstos con la gravedad de la estadificación: concentraciones bajas en los estadios I (parches, placas y pápulas) y II (tumor > 1 cm o afectación de nódulos linfáticos) y en estadios más avanzados se observaba aumento de miR-155 y disminución recíproca de miR-203 y miR-205.^{11,32} Por último, encontraron que en los pacientes con remisión parcial y completa de micosis fungoide y síndrome de Sézary se normaliza la expresión de miR, es decir, disminución de miR-155 y aumento de miR-202 y miR-203. De acuerdo con estos hallazgos establecieron un puntaje-3-miR que aumentaba en pacientes con remisión o respuesta y disminuía en los pacientes con progresión de la enfermedad.¹¹

Aunque Shen y colaboradores no lograron usar la combinación de 5 miR para subclasificar los estadios de la micosis fungoide ni otros tipos de linfoma cutáneo de células T, otros autores han descrito que existe diferencia entre los valores de miR-155 en estadios de micosis fungoide y sus formas de manifestación clínica.⁹ Moyal y su grupo no encontraron diferencias en la expresión de miR-155 en linfocitos intraepidérmicos posiblemente neoplásicos *versus* los linfocitos dérmicos consistentes principalmente en células T reactivas de los estadios tempranos, en otras palabras, los valores de miR divergían más entre micosis fungoide tardía y temprana que entre

micosis fungoide temprana y otras dermatosis inflamatorias.²⁸ Estos hallazgos no han sido constantes y otros autores han encontrado la relación contraria, mayores concentraciones de miR-155 en formas tempranas.³³

Por último, al analizar miR-155 de acuerdo con una clasificación histológica, se han encontrado mayores valores en la micosis fungoide foliculotropa y la micosis fungoide transformada a células grandes al compararlas con micosis fungoide tumoral; sin embargo, la baja prevalencia de formas agresivas podría afectar la precisión de esta conclusión.^{27,34} Estos hallazgos hacen pensar que miR-155 podría tener un papel fundamental en la transformación desde formas indolentes a formas más agresivas, posiblemente en el paso desde la inflamación crónica a la proliferación desmedida y la inhibición de la apoptosis.^{27,29,35} Lo expuesto ilustra el interés que despiertan los miR puesto que podrían ayudar a diagnosticar de forma más temprana la enfermedad y así repercutir en su pronóstico.⁵

miR-181

Corresponde a una familia de miR (miR 181 a-d), identificado como gen supresor de tumores linfomas de células B periférico y leucemia linfocítica crónica. En este último, la sobreexpresión de miR-181a en relación con Bcl2 se ha correlacionado con resistencia a quimioterapia, progresión y enfermedad avanzada mientras que los bajos niveles de miR-181b por su unión con MCL-1 y Tcl-1 se asociaban a peor pronóstico.^{35,36} También tiene un papel en la diferenciación y desarrollo de linfocitos T (Jin et al., 2014; Kohnken, Kodigepalli, Mishra, Porcu & Wu, 2017; Palin, Ramachandran, Acharya & Lewis, 2013; Sandoval et al., 2015). Un estudio encontró que miR-181a y miR-181b están expresados de forma aberrante en formas foliculotropas y de células grandes, respectivamente.³⁴ miR-181 se ha asociado con la regulación de SAMHD1

(*Sterile alpha motif (SAM) and histidine/aspartic acid (HD) domain-containing protein 1*), una dNTPasa a la que se le ha atribuido la regulación del ciclo celular y la proliferación celular.³⁷ Se ha descrito que el 12% de los pacientes con síndrome de Sézary muestran deleciones del locus y que el 3% de este grupo de pacientes mostraban mutaciones nuevas en el gen que codifica SAMHD1.⁴ Jin y su grupo concluyeron en un estudio que la regulación de SAMHD1 era producto de la degradación de su mRNA por la unión con miR-181a.^{38,39} Sin embargo, Kohnken y colaboradores no encontraron cambios en el mRNA en relación con los cambios entre miR-181b y SMAHD1. Además, este grupo describió que la regulación de SAMHD1 por miR-181 ocurre en distintas líneas de linfocitos T CD4+, como los linfocitos T CD4 primarios.³⁷

miR- 223

Es un miARN intergénico que se ha encontrado disminuido en el linfoma cutáneo de células T, aunque en otros estudios su sobreexpresión se ha asociado con micosis fungoide foliculotropa.^{20,22,25,34} Sus posibles blancos son los factores de transcripción como E2F1 (factor de transcripción miembro de la familia E2F implicados en el ciclo celular) y MEF2C (en acción sinérgica con RAS y MYC induce inmortalización de fibroblastos), ambos descritos como oncogenes en distintas neoplasias y en células mieloides.⁷ De acuerdo con el estudio de McGirt y su grupo, miR-223 está disminuido en el linfoma cutáneo de células T en piel y en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con linfoma cutáneo de células T en comparación con controles con piel sana o con enfermedades inflamatorias y disminuye más en estadios avanzados. Además, la proliferación celular disminuyó de forma indirectamente proporcional a la concentración de miR-223 por su unión con E2F1 y MEF2C.⁷ Este mismo grupo se propuso estudiar la relación de TOX (*thymocyte selection-associated high mobi-*

lity group box), que es una proteína de unión al ADN, necesaria para el desarrollo de linfocitos T por su participación en la selección positiva en el timo cuya función específica todavía se desconoce, previamente se ha encontrado sobreexpresada en pacientes con micosis fungoide.^{40,41} El nombrado estudio de McGirt demostró que TOX está directamente regulada por la expresión de miR-223 y se encuentra aumentada en este grupo de pacientes en comparación con los controles.⁷

miR-214

Es uno de los miR mayormente asociados con el diagnóstico y pronóstico de varias neoplasias, entre ellas el síndrome de Sézary.^{5,20,42} Uno de los hallazgos más llamativos es que la expresión de miR ayudó a la diferenciación de pacientes con eritrodermia secundaria a dermatitis atópica de pacientes con síndrome de Sézary.⁴³ Tiene como blancos moleculares Bcl-2 y PTEN. Este último se ve disminuido por el miR-214, lo que altera la inhibición del PI3K permitiendo la proliferación celular descontrolada y contribuyendo a la resistencia a medicamentos.^{44,45}

En un modelo murido de IL-15 (IL-15tg) que semeja al linfoma cutáneo de células T, se encontró aumento de la expresión de BRD4 con aumento de miR-214 por unión a su región promotora, así como disminución de la expresión de miR-214 al usar un inhibidor de BRD4. En este mismo sentido, se ha descrito la unión de BRD4 con TWIST1, una proteína reguladora de la transición de epitelio a mesénquima, que se encuentra de forma aberrante en los linfocitos por hipometilación del gen promotor en pacientes con síndrome de Sézary y cuyo silenciamiento también se traduce en disminución de miR-214 en modelos muridos. Aunque no se conoce con exactitud su papel en la patogénesis del SS, TWIST1 se ha propuesto como un importante marcador de las células del síndrome de Sézary.^{45,46} Otro experimento en este

modelo murido utilizó la aplicación subcutánea de un antagomiR-214 por dos semanas *versus* un grupo control, demostrando disminución histológica y morfológica en la extensión de las lesiones en la piel de los ratones que recibieron el inhibidor.^{45,47}

miR-29b

Forma parte de la familia miR-29 (a-c) y a su vez se subclasifica en miR-29b1 y miR-29b2. Como familia está codificada en dos genes localizados en el cromosoma 7q32.3 (miR-29a/b1 locus) o 132.2 (miR-29a/b2 locus). La codificación de dos secuencias pre-miR de estos cromosomas codifica para miR-19b maduro,⁴⁸ además corresponde con un miR que tiene acción reguladora sobre otras enzimas que regulan la epigenética, llamado epi-miR. Se reconoce por actuar como supresor de tumores en distintos tipos de cáncer, por ejemplo, causa la hipometilación en células malignas por su acción sobre deacetilasas de histonas y ADN metiltransferasas, como HDAC4 y DNMT3.^{2,19,48} En un estudio de 2018, se describió que miR-29b está disminuido en pacientes con linfoma cutáneo de células T y que BRD4 (*bromodomain-containing protein 4*) está aumentada en comparación con sujetos sanos. En ese estudio se aumentaron las concentraciones de miR-29b mediante la administración de bortezomib (inhibidor del proteosoma 26S) o la transfección directa con el miR-29b, lo que llevó a la disminución de la expresión de BRD4 y de la proliferación celular.

Es importante resaltar que BRD4 es una proteína que se une a residuos acetilados de lisina en las histonas, influyendo en la proliferación celular, el ciclo celular y la apoptosis. Por último, la disminución de miR-29b puede ser causada por la asociación de la señalización de IL-15 y es importante señalar que la unión de BRD4 deriva en aumento de oncogenes como NOTCH1 (*neurogenic locus notch homolog protein 1*) y el

complejo del receptor de la IL-15, potenciando así su función autocrina.^{2,23,49} Asimismo, otros estudios han encontrado expresión de miR-29b1 y miR-29b2 en pacientes con micosis fungoide sin que exista significación estadística en este hallazgo.^{34,50}

Algunos estudios han descrito distintos miR de los que se desconoce si tendrán o no implicaciones en la patogénesis de los linfomas cutáneos de células T.⁵¹ Esto sumado a que existen múltiples factores que podrían afectar su expresión, como la historia natural de la enfermedad, factores ambientales e, incluso, grupos étnicos que constituyen múltiples vías en la aparición de la enfermedad.⁹ Algunos grupos los han incluido en puntajes para diagnóstico o pronóstico, por lo que haremos una breve mención de algunos de ellos.

Marosvari y colaboradores analizaron la expresión de 11 miR. Este grupo encontró que miR-93-5p estaba en concentraciones elevadas en micosis fungoide foliculotropa y en micosis fungoide transformada a células grandes, hallazgo que se ha descrito previamente y que otros estudios han correlacionado con alteraciones en el supresor de tumor PTEN.^{34,35} Describen que miR-326 y miR-34a están aumentados en MF foliculotropa y en la micosis fungoide transformada a células grandes, estos autores consideran que podrían tener un papel importante en la transformación maligna de este grupo de linfomas.^{22,34}

En la cohorte danesa de pacientes con micosis fungoide temprana descrita por Lindahl y su grupo, se plantea el uso de una puntuación con 3miR (miR-106b-5p, miR-148a-3p y miR-338-3p), que previamente no se habían descrito en MF ni síndrome de Sézary, hecho que atribuyen al diseño del estudio porque usaron como controles a donantes sanos, mientras que otros estudios usan controles con lesiones cutáneas benignas. miR-148a-3p y miR-338-3p se han

descrito en neoplasias sólidas con participación en las vías PI3K/AKT/mTOR y PTEN-AKT, respectivamente.⁵² miR-106b-5p pertenece a la familia de miR-106b-25, a la que pertenecen otros miR, como miR-25 y miR-93 que se han asociado con formas avanzadas de micosis fungoide.^{35,52,53}

Otras puntuaciones, como la de Marstrand y su grupo y Ralfkiaer y colaboradores describieron el uso de miR-155 en compañía de miR-203 y miR-205, estos últimos con el fin de añadir poder discriminativo al miR-155 para la diferenciación de micosis fungoide de dermatosis inflamatorias^{22,31} y posteriormente otro grupo cuantificará los mismos miR en plasma con fines de pronóstico, como se expuso anteriormente en el apartado del miR-155.¹¹ Asimismo, Shen y su grupo describieron el puntaje 5 miR para diagnóstico que explicamos previamente y, además, un puntaje de 2 miR para el pronóstico apoyado en la cuantificación de miR-155 y miR-200b. miR-200b actúa de forma inhibitoria en los factores ZEB1 (*zinc finger E-box-binding homeobox 1*) y ZEB2 (*zinc finger E-box-binding homeobox 2*). El estudio señala que existe la posibilidad de que el miR-200b provenga de queratinocitos circundantes y que su disminución permita la invasión de las células malignas desde la epidermis.⁹

miR-150 se ha considerado supresor de tumores, se ha encontrado disminuido en el linfoma cutáneo de células T y se ha asociado con metástasis por su unión con CCR6, que aumenta la proliferación y migración celular al ser estimulado por IL-22.⁵⁴ La expresión de miR-122 aumenta directamente con la progresión de la enfermedad y concentraciones altas de este miR causan resistencia a la quimioterapia por inhibición de p53 y activación de Akt (*protein kinase B*); se ha sugerido que un posible blanco molecular sea la ciclina G1.⁵⁵ Este mismo grupo describió que el oncomiR, miR-125b-5p se asocia con el aumento de cMyc a medida que la micosis fungoide se

manifiesta en estadios más avanzados y se asocia con peor pronóstico. miR-125b-5p ectópico causa resistencia a la acción del bortezomib.⁵⁶

En el síndrome de Sézary existe mayor heterogeneidad en las descripciones y menos evidencia del protagonismo y la función de cada miR. Se han descrito otros miR, como el miR-199 y miR-214 por el efecto activador de TWIST1 sobre DNMT3.^{16,43} Ballabio y su grupo identificaron en pacientes con síndrome de Sézary el valor discriminatorio del aumento de miR-145, miR-574-5p, miR-200c, miR-199a, miR-143, miR-214, miR-98, miR-518a-3p, miR-7 y miR-152 y de la disminución de miR-342, miR-223, miR-150, miR-189, miR-186, miR-423-3p, miR-92, miR-181a, miR-191 and miR-376a²⁵ y posteriormente se describió aumento en la expresión de miR-214, miR-199a* y miR-7 y disminución en miR-342, miR-223, miR-92, miR-181a y miR-191 en otro grupo de pacientes con síndrome de Sézary.²⁰

CONCLUSIONES

Los miR son moduladores postranscripcionales que han despertado interés como biomarcadores para el diagnóstico, seguimiento, tratamiento y pronóstico de distintos tipos de cáncer; este atractivo clínico se ha visto favorecido por su expresión diferencial en distintos tejidos, la posibilidad de medirlos en muestras inmersas en parafina, así como en plasma y en suero. En los linfomas cutáneos como micosis fungoide y síndrome de Sézary, múltiples miR han acumulado evidencia como potenciales herramientas para el diagnóstico temprano, como el miR-155, miR-181a y miR-181b; para el tratamiento, como los antagonistas de miR-21, miR-155 y miR-214 o mediante su transfección, como el miR-29b; también como ayudas en el pronóstico como el miR-181a y miR-22 que se han relacionado con resistencia a la quimioterapia y con mayor riesgo de progresión. Éste es un tema en investigación

en el que las evidencias avanzan cada día, en el futuro podrían permitir diagnósticos tempranos, implementar seguimientos más estrechos y el inicio de terapias sistémicas en pacientes con mayor riesgo de progresión, pudiendo llegar a tener implicaciones en la supervivencia y en la calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105 (10): 3768-85. doi: 10.1182/blood-2004-09-3502.
2. Kohnken R, Wen J, Mundy-Bosse B, McConnell K, Keiter A, Grinshpun L, et al. Diminished microRNA-29b level is associated with BRD4-mediated activation of oncogenes in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2018; 131 (7): 771-81. doi: 10.1182/blood-2017-09-805663.
3. Manso R, Martínez-Magunacelaya N, Eraña-Tomás I, Monsalve V, Rodríguez-Peralto JL, Ortiz-Romero PL, et al. Mycosis fungoides progression could be regulated by microRNAs. *PLoS One* 2018; 13 (6). doi: 10.1371/journal.pone.0198477.
4. Sibbesen NA, Kopp KL, Litvinov IV, Jønson L, Willerslev-Olsen A, Fredholm S, et al. Jak3, STAT3, and STAT5 inhibit expression of miR-22, a novel tumor suppressor microRNA, in cutaneous T-Cell lymphoma. *Oncotarget* 2015; 6 (24): 20555-69. doi: 10.18632/oncotarget.4111.
5. Kohnken R, Fabbro S, Hastings J, Porcu P, Mishra A. Sézary syndrome: Clinical and biological aspects. Vol. 11, Current Hematologic Malignancy Reports. Current Science Inc., 2016; 468-79.
6. Larocca C, Kupper T. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: An update. Vol. 33, Hematology/Oncology Clinics of North America. WB Saunders, 2019; 103-20.
7. McGirt LY, Adams CM, Baerenwald DA, Zwerner JP, Zic JA, Eischen CM. MiR-223 regulates cell growth and targets proto-oncogenes in mycosis fungoides/cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2014; 134 (4): 1101-7.
8. Kopp KL, Ralfkiaer U, Gjerdrum LMR, Helvad R, Pedersen IH, Litman T, et al. STAT5-mediated expression of oncogenic miR-155 in cutaneous T-cell lymphoma. *Cell Cycle* 2013; 12 (12): 1939-47. doi: 10.4161/cc.24987.
9. Shen X, Wang B, Li K, Wang L, Zhao X, Xue F, et al. MicroRNA signatures in diagnosis and prognosis of cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2018; 138 (9): 2024-32. doi: 10.1016/j.jid.2018.03.1500.
10. Valencia OJ, Pérez JM, Velásquez MM. Diagnóstico y manejo del linfoma cutáneo de células T de tipo micosis fungoides y síndrome de Sézary. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2019; 18: 205-217.
11. Dusílková N, Bašová P, Polívka J, Kodet O, Kulvait V, Pešta M, et al. Plasma miR-155, miR-203, and miR-205 are biomarkers for monitoring of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (10). doi: 10.3390/ijms18102136
12. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P, Horwitz S, Porcu P, et al. Cutaneous lymphoma international consortium study of outcome in advanced stages of mycosis fungoides and sézary syndrome: effect of specific prognostic markers on survival and development of a prognostic model. *J Clin Oncol* 2015; 33 (32): 3766-73. doi: 10.1200/JCO.2015.61.7142.
13. Benton EC, Crichton S, Talpur R, Agar NS, Fields PA, Wedgeworth E, et al. A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Eur J Cancer* 2013; 49 (13): 2859-68. doi: 10.1016/j.ejca.2013.04.018.
14. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70 (2): 223.e1-17; quiz 240-2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.08.033>.
15. Moriarty B, Whittaker S. Diagnosis, prognosis and management of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Expert Rev Hematol* 2015; 8 (2): 159-71. doi: 10.1586/17474086.2015.984681.
16. Yu X, Li Z, Liu J. MiRNAs in primary cutaneous lymphomas. *Cell Prolif* 2015; 48 (3): 271-7. doi: 10.1111/cpr.12179.
17. Sandoval J, Díaz-Lagares A, Salgado R, Servitje O, Climent F, Ortiz-Romero PL, et al. MicroRNA expression profiling and DNA methylation signature for deregulated microRNA in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2015; 135 (4): 1128-37. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.487>.
18. Lindahl LM, Fredholm S, Joseph C, Nielsen BS, Jønson L, Willerslev-Olsen A, et al. STAT5 induces miR-21 expression in cutaneous T cell lymphoma. *Oncotarget* 2016; 7 (29): 45730-44. doi: 10.18632/oncotarget.10160.
19. Kohnken R, Mishra A. MicroRNAs in cutaneous T-cell lymphoma: The future of therapy. *J Invest Dermatol* 2019; 528-34. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.10.035>.
20. Narducci MG, Arcelli D, Picchio MC, Lazzeri C, Pagani E, Sampogna F, et al. MicroRNA profiling reveals that miR-21, miR486 and miR-214 are upregulated and involved in cell survival in Sézary syndrome. *Cell Death Dis* 2011; 2 (4). <https://doi.org/10.1038/cddis.2011.32>.
21. Van Der Fits L, Van Kester MS, Qin Y, Out-Luiting JJ, Smit F, Zoutman WH, et al. MicroRNA-21 expression in CD4 T cells is regulated by STAT3 and is pathologically involved in sézary syndrome. *J Invest Dermatol* 2011; 131 (3): 762-8. doi: 10.1038/jid.2010.349.
22. Ralfkiaer U, Hagedorn PH, Bangsgaard N, Løvendorf MB, Ahler CB, Svensson L, et al. Diagnostic microRNA profiling in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood* 2011; 118 (22): 5891-900. doi: 10.1182/blood-2011-06-358382.

23. Stadler R, Stranzenbach R. Molecular pathogenesis of cutaneous lymphomas. *Exp Dermatol* 2018; 27: 1078-83. doi: 10.1111/exd.13701.
24. Xiong J. Emerging roles of microRNA-22 in human disease and normal physiology. *Curr Mol Med* 2012; 12 (3): 247-58. doi: 10.2174/156652412799218886.
25. Ballabio E, Mitchell T, Van Kester MS, Taylor S, Dunlop HM, Chi J, et al. MicroRNA expression in Sézary syndrome: Identification, function, and diagnostic potential. *Blood* 2010; 116 (7): 1105-13. doi: 10.1182/blood-2009-12-256719.
26. Berger C, Hoffmann K, Vasquez JG, Mane S, Lewis J, Filler R, et al. Rapid generation of maturationally synchronized human dendritic cells: contribution to the clinical efficacy of extracorporeal photochemotherapy. *Blood* 2010; 116 (23): 4838-47. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-11-256040>.
27. Garaicoa FH, Roisman A, Arias M, Trila C, Fridman M, Abeldaño A, et al. Genomic imbalances and microRNA transcriptional profiles in patients with mycosis fungoides. *Tumor Biol* 2016; 37 (10): 13637-47. doi: 10.1007/s13277-016-5259-8.
28. Moyal L, Barzilai A, Gorovitz B, Hirshberg A, Amariglio N, Jacob-Hirsch J, et al. miR-155 is involved in tumor progression of mycosis fungoides. *Exp Dermatol* 2013; 22 (6): 431-3. doi: 10.1111/exd.12161.
29. Merkel O, Hamacher F, Griessl R, Grabner L, Schiefer A-I, Prutsch N, et al. Oncogenic role of miR-155 in anaplastic large cell lymphoma lacking the t(2;5) translocation. *J Pathol* 2015; 236 (4): 445-56. doi: 10.1002/path.4539.
30. Mishra A, Porcu P. Early CTCL diagnosis, a (miR)age no more? 2011; 118: 5717-8. doi: 10.1182/blood-2011-09-379107.
31. Marstrand T, Ahler CB, Ralfkiaer U, Clemmensen A, Kopp KL, Sibbesen NA, et al. Validation of a diagnostic microRNA classifier in cutaneous T-cell lymphomas. *Leukemia Lymphoma* 2014; 55: 957-8. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.815352>
32. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 2007; 110 (6): 1713-23. doi: 10.1182/blood-2007-03-055749.
33. Maj J, Jankowska-Konsur A, Sadakierska-Chudy A, Noga L, Reich A. Altered microRNA expression in mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2012; 166 (2): 331-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10669.x.
34. Marosvári D, Téglási V, Csala I, Marschalkó M, Bódör C, Timár B, et al. Altered MicroRNA expression in folliculotropic and transformed mycosis fungoides. *Pathol Oncol Res* 2015; 21 (3): 821-5. doi: 10.1007/s12253-015-9897-8.
35. van Kester MS, Ballabio E, Benner MF, Chen XH, Saunders NJ, van der Fits L, et al. MiRNA expression profiling of mycosis fungoides. *Mol Oncol* 2011; 5 (3): 273-80. doi: 10.1016/j.molonc.2011.02.003.
36. Zhu D-X, Zhu W, Fang C, Fan L, Zou Z-J, Wang Y-H, et al. miR-181a/b significantly enhances drug sensitivity in chronic lymphocytic leukemia cells via targeting multiple anti-apoptosis genes. *Carcinogenesis* 2012; 33 (7): 1294-301. doi: 10.1093/carcin/bgs179.
37. Kohnken R, Kodigepalli KM, Mishra A, Porcu P, Wu L. MiRNA-181 contributes to downregulation of SAMHD1 expression in CD4+ T-cells derived from Sézary syndrome patients. *Leuk Res* 2017; 52: 58-66. doi: 10.1016/j.leukres.2016.11.010.
38. Palin AC, Ramachandran V, Acharya S, Lewis DB. Human neonatal naive CD4 + T cells have enhanced activation-dependent signaling regulated by the microRNA miR-181a. *J Immunol* 2013; 190 (6): 2682-91. doi: 10.4049/jimmunol.1202534.
39. Jin C, Peng X, Liu F, Cheng L, Lu X, Yao H, et al. MicroRNA-181 expression regulates specific post-transcriptional level of SAMHD1 expression in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 452 (3): 760-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.08.151.
40. Kiel MJ, Sahasrabudhe AA, Rolland DCM, Velusamy T, Chung F, Schaller M, et al. Genomic analyses reveal recurrent mutations in epigenetic modifiers and the JAK-STAT pathway in Sézary syndrome. *Nat Commun* 2015; 6: 8470. doi: 10.1038/ncomms9470.
41. Zhang Y, Wang Y, Yu R, Huang Y, Su M, Xiao C, et al. Molecular markers of early-stage mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 2012; 132 (6): 1698-706. doi: 10.1038/jid.2012.13.
42. Feng Y, Duan F, Liu W, Fu X, Cui S, Yang Z. Prognostic value of the microRNA-214 in multiple human cancers: a meta-analysis of observational studies. *Oncotarget* 2017; 8 (43): 75350-60. doi: 10.18632/oncotarget.17642.
43. Qin Y, Buermans HPJ, Van Kester MS, Van Der Fits L, Out-Luiting JJ, Osanto S, et al. Deep-sequencing analysis reveals that the miR-199a2/214 cluster within DNMT3os represents the vast majority of aberrantly expressed MicroRNAs in sézary syndrome. *J Invest Dermatol* 2012; 1520-2. doi: 10.1038/jid.2011.481.
44. An X, Sarmiento C, Tan T, Zhu H. Regulation of multidrug resistance by microRNAs in anti-cancer therapy. *Acta Pharm Sin B* 2017; 7: 38-51. doi: 10.1016/j.apsb.2016.09.002.
45. Kohnken R, McNeil B, Wen J, McConnell K, Grinshpun L, Keiter A, et al. Preclinical targeting of microRNA-214 in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2019; 139 (9): 1966-1974.e3. doi: 10.1016/j.jid.2019.01.033.
46. Mishra A, La Perle K, Kwiatkowski S, Sullivan LA, Sams GH, Johns J, et al. Mechanism, consequences, and therapeutic targeting of abnormal IL15 signaling in cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Discov* 2016; 6 (9): 986-1005. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-1297.
47. Kohnken R, Wen J, McConnell K, Grinshpun L, Keiter A, McNeil B, et al. Therapeutic targeting of microRNA-214 in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2017; 130 (Suppl 1). https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.4100.4100.
48. Yan B, Guo Q, Fu FJ, Wang Z, Yin Z, Wei YB, et al. The role of miR-29b in cancer: Regulation, function, and signaling. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 539-48. doi: 10.2147/OTT.575899.

49. Mishra A, Sullivan L, Caligiuri MA. Molecular pathways: Interleukin-15 signaling in health and in cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20 (8): 2044-50. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3603.
50. Papadavid E, Braoudaki M, Bourdakou M, Lykoudi A, Nikolaou V, Tounta G, et al. Aberrant microRNA expression in tumor mycosis fungoides. *Tumor Biol* 2016; 37 (11): 14667-75. doi: 10.1007/s13277-016-5325-2.
51. Martínez-Escala ME, Choi J. Are MicroRNAs key to developing biomarkers for cutaneous T-cell lymphoma? *J Invest Dermat* 2018; 1906-8. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.04.012>.
52. Lindahl LM, Besenbacher S, Rittig AH, Celis P, Willerslev-Olsen A, Gjerdrum LMR, et al. Prognostic miRNA classifier in early-stage mycosis fungoides: development and validation in a Danish nationwide study. *Blood* 2018; 131 (7): 759-70. doi: 10.1182/blood-2017-06-788950.
53. Ralfkiaer U, Lindahl LM, Lindal L, Litman T, Gjerdrum L-M, Ahler CB, et al. MicroRNA expression in early mycosis fungoides is distinctly different from atopic dermatitis and advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Anticancer Res* 2014; 34 (12): 7207-17.
54. Ito M, Teshima K, Ikeda S, Kitadate A, Watanabe A, Nara M, et al. MicroRNA-150 inhibits tumor invasion and metastasis by targeting the chemokine receptor CCR6, in advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2014; 123 (10): 1499-511. doi: 10.1182/blood-2013-09-527739.
55. Manfè V, Biskup E, Rosbjerg A, Kamstrup M, Skov AG, Lerche CM, et al. MiR-122 regulates p53/Akt signalling and the chemotherapy-induced apoptosis in cutaneous T-cell lymphoma. *PLoS One* 2012; 7 (1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029541>.
56. Manfè V, Biskup E, Willumsgaard A, Skov AG, Palmieri D, Gasparini P, et al. cMyc/miR-125b-5p signalling determines sensitivity to bortezomib in preclinical model of cutaneous T-cell lymphomas. *PLoS One* 2013; 8 (3). doi: 10.1371/journal.pone.0059390.

EVALUACIÓN

1. La micosis fungoide es un linfoma de células T:
 - a) de memoria residentes en la piel
 - b) de memoria central
 - c) reguladoras
 - d) citotóxicas
2. El síndrome de Sézary es:
 - a) la forma eritrodérmica de la micosis fungoide
 - b) un tipo de linfoma cutáneo de células T que muestra linfocitos atípicos con núcleo cerebriforme
 - c) un tipo de linfoma cutáneo de células T que tiene mejor pronóstico que la micosis fungoide
 - d) una afección que cursa con daño cutáneo localizado
3. La clasificación de los linfomas cutáneos de células T se basa en las siguientes, excepto:
 - a) la manifestación clínica en parches, placas y tumores
 - b) el porcentaje de área corporal
 - c) los años desde el momento de diagnóstico
 - d) la afectación ganglionar, hematológica y sistémica
4. Los micro-RNA:
 - a) no están regulados por la epigenética
 - b) son moduladores pretranscripcionales
 - c) no se han asociado con la apoptosis celular
 - d) son fragmentos de ARN no codificantes
5. Los microRNA pueden ser aislados de:
 - a) bloques en parafina
 - b) bloques en solución salina
 - c) biopsias en solución de Michel
 - d) ninguno de los anteriores
6. El receptor IL-2R γ c de alta afinidad es estimulado por las siguientes citocinas, excepto:

- a) IL-2 e IL-5
 - b) IL-2 e IL-7
 - c) IL-15 e IL-21
 - d) IL-15 e IL-6
7. La inmunohistoquímica y la secuencia de los rearreglos del TCR ante la sospecha de micosis fungoide
- a) muestra falsos positivos con algunas enfermedades inflamatorias
 - b) permite establecer el diagnóstico más temprano
 - c) muestra falsos negativos con afecciones benignas de la piel
 - d) no deben considerarse porque la histología es suficiente para el diagnóstico
8. miR-22 es un microRNA
- a) cuya expresión se pierde en los pacientes con síndrome de Sézary
 - b) independiente de la vía de Jak/STAT
 - c) conocido únicamente en asociación con linfoma cutáneo de células T
 - d) no se ha asociado con resistencia a la quimioterapia
9. miR-155 se ha identificado en formas histológicas de la micosis fungoide, como:
- a) siringotropa
 - b) foliculotropa
 - c) tumoral
 - d) ninguna
10. miR-181 se ha identificado como un gen supresor de tumores en:
- a) linfoma de células B del manto
 - b) leucemia promielocítica aguda
 - c) leucemia linfocítica crónica
 - d) linfoma de células T cutáneo

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*.

El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2021 a la siguiente dirección electrónica: articulos@nietoeditores.com.mx

Fecha límite de recepción de evaluaciones: 15 de enero de 2022