

**Mature microRNAs** **Los microARN maduros** (miRNAs) (miARN)

English **Spanish**

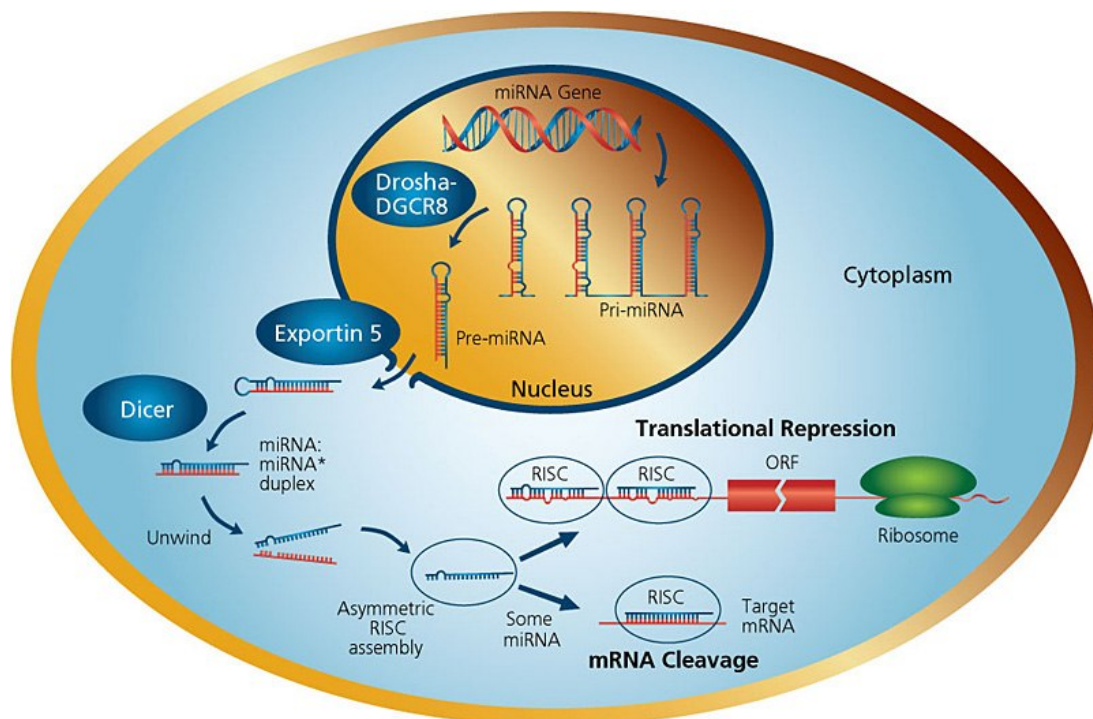
## **Introduction**

Mature microRNAs (miRNAs) are a class of naturally occurring, small non-coding RNA molecules, about 21–25 nucleotides in length. MicroRNAs are partially complementary to one or more messenger RNA (mRNA) molecules, and their main function is to downregulate gene expression in a variety of manners, including translational repression, mRNA cleavage, and deadenylation. They were first described in 1993 by Lee and colleagues<sup>1</sup>, and the term microRNA was coined in 2001<sup>2</sup>. Thousands of miRNAs have since been identified in various organisms through random cloning and sequencing or computational prediction. The **miRBase**, hosted by the Sanger Institute provides miRNA nomenclature, sequence data, annotation and target prediction information.

## Introducción

Los microARN maduros (miARN) son una clase de pequeñas moléculas de ARN no codificantes que se producen de forma natural, de unos 21 a 25 nucleótidos de longitud. Los microARN son parcialmente complementarios de una o más moléculas de ARN mensajero (ARNm), y su función principal es regular a la baja la expresión génica de diversas maneras, incluida la represión de la traducción, la escisión del ARNm y la deadenilación.

Fueron descritos por primera vez en 1993 por Lee y sus colegas<sup>1</sup>, y el término microARN se acuñó en 2012. Desde entonces, se han identificado miles de miARN en varios organismos mediante clonación y secuenciación aleatorias o predicción computacional. La miRBase, alojada por el Instituto Sanger, proporciona nomenclatura de miARN, datos de secuencia, anotación e información de predicción de objetivos.



### MIRNA BIOGENESIS **Figure 1.**miRNA Pathways

The genes encoding miRNAs are much longer than the processed mature miRNA molecule. Many miRNAs are known to reside in introns of their pre-

mRNA host genes and share their regulatory elements, primary transcript, and have a similar expression profile. For the remainder of miRNA genes that are transcribed from their own promoters, few primary transcripts have been fully identified. MicroRNAs are transcribed by RNA polymerase II as large RNA precursors called pri-miRNAs and comprise of a 5' cap and poly-A tail<sup>3</sup>. The pri-miRNAs are processed in the nucleus by the microprocessor complex, consisting of the RNase III enzyme Drosha<sup>4</sup>, and the double-stranded-RNA-binding protein, Pasha/DGCR8<sup>5</sup>. The resulting pre-miRNAs are approximately 70-nucleotides in length and are folded into imperfect stem-loop structures. The pre-miRNAs are then exported into the cytoplasm by the karyopherin exportin 5 (Exp5) and Ran-GTP complex<sup>6</sup>. Ran (ras-related nuclear protein) is a small GTP binding protein belonging to the RAS superfamily that is essential for the translocation of RNA and proteins through the nuclear pore complex<sup>7</sup>. The Ran GTPase binds Exp5 and forms a nuclear heterotrimer with pre-miRNAs<sup>6,8</sup>. Once in the cytoplasm, the pre-miRNAs undergo an additional processing step by the RNase III enzyme Dicer<sup>9</sup> generating the miRNA, a double-stranded RNA approximately 22 nucleotides in length. Dicer also initiates the formation of the RNA-induced silencing complex (RISC)<sup>rev. in 10</sup>. RISC is responsible for the gene silencing observed due to miRNA expression and RNA interference<sup>11</sup>.

### **BIOGÉNESIS DE MIRNA Figura 1. Vías de miRNA**

Los genes que codifican los miARN son mucho más largos que la molécula de miARN madura procesada. Se sabe que muchos miARN residen en intrones de sus genes anfitriones pre-ARNm y comparten sus elementos reguladores, la transcripción primaria y tienen un perfil de expresión similar. Para el resto de los genes de miARN que se transcriben a partir de sus propios promotores, se han identificado completamente pocos transcritos primarios. Los microARN son transcritos por la ARN polimerasa II como grandes precursores de ARN llamados pri-miARN y forman parte de una tapa 5' y una cola poli-A3. Los pri-miRNA son procesados en el núcleo por el complejo de microprocesadores, que consta de la enzima RNasa III Drosha<sup>4</sup> y la proteína de unión a ARN de doble cadena, Pasha/DGCR85. Los pre-miARN resultantes tienen una

longitud de aproximadamente 70 nucleótidos y se pliegan en estructuras de bucle de tallo imperfectas. Los pre-miARN luego son exportados al citoplasma por la carioferina exportina 5 (Exp5) y el complejo Ran-GTP6. Ran (proteína nuclear relacionada con ras) es una pequeña proteína de unión a GTP perteneciente a la superfamilia RAS que es esencial para la translocación de ARN y proteínas a través del complejo del poro nuclear7. La Ran GTPasa se une a Exp5 y forma un heterotrímero nuclear con pre-miARN6,8. Una vez en el citoplasma, los pre-miARN se someten a un paso de procesamiento adicional por parte de la enzima RNasa III Dicer9 generando el miARN, un ARN de doble cadena de aproximadamente 22 nucleótidos de longitud. Dicer también inicia la formación del complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC) rev. en 10. RISC es responsable del silenciamiento génico observado debido a la expresión de miARN y ARN de interferencia11.

## DICER FUNCTION

Dicers are large 200 kDa proteins containing an ATPase/RNA helicase, a DUF283 (Domain of unknown function) domain, a PAZ (Piwi, Argonaut and Zwiile) domain which can bind the characteristic two-base 3' overhangs of mi and siRNA, two catalytic RNase III domains (RIIIa and RIIIb), and a C-terminal double-stranded RNA-binding domain (dsRBD). Dicer functions as a monomer and has a single processing center with intramolecular dimerization of the two RNase III domains. Each RNase domain independently cuts one RNA strand of the duplex to generate products with 2-nt 3' overhangs. In addition to excising miRNAs from pre-miRNAs, Dicer enzymes process dsRNA to siRNAs. After Dicer cleavage, the miRNA pathway is similar to the central steps of RNA interference (RNAi) in animals. In contrast to siRNAs, microRNAs can direct RISC to down-regulate gene expression by translational repression (based on lower complementarity between miRNA and mRNA), or function as siRNAs do and mediate mRNA cleavage. The choice of post-transcriptional mechanisms is not determined by the origin of silencing RNA (siRNA or miRNA), but by the degree of complementarity. If the miRNA is perfectly or nearly complementary to its target, it can specifically cleave the target mRNA. Endogenously expressed

miRNAs are usually imperfectly complementary to their target gene(s) and modulates the effect on gene expression via translational repression<sup>12</sup>.

## **FUNCIÓN DE CORTADORA**

Los dicers son proteínas grandes de 200 kDa que contienen una ATPasa/ARN helicasa, un dominio DUF283 (Dominio de función desconocida), un dominio PAZ (Piwi, Argonaut y Zwiille) que puede unirse a los salientes 3' de dos bases característicos de mi y siRNA, dos dominios catalíticos de RNasa III (RIIIa y RIIIb) y un dominio de unión a ARN de doble cadena C-terminal (dsRBD). Dicer funciona como un monómero y tiene un único centro de procesamiento con dimerización intramolecular de los dos dominios RNase III. Cada dominio de ARNasa corta de forma independiente una hebra de ARN del dúplex para generar productos con salientes 3' de 2 nt. Además de extirpar los miARN de los pre-miARN, las enzimas de Dicer procesan el dsARN en siARN. Después de la escisión de Dicer, la vía de miARN es similar a los pasos centrales de la interferencia de ARN (ARNi) en animales. A diferencia de los siRNA, los microRNA pueden dirigir a RISC para que regule negativamente la expresión génica mediante la represión de la traducción (basada en una menor complementariedad entre el miRNA y el mRNA), o funcionar como lo hacen los siRNA y mediar en la escisión del mRNA. La elección de los mecanismos postranscripcionales no está determinada por el origen del ARN silenciador (siARN o miARN), sino por el grado de complementariedad. Si el miRNA es perfecto o casi complementario a su objetivo, puede escindir específicamente el mRNA objetivo. Los miARN expresados endógenamente suelen ser imperfectamente complementarios de sus genes diana y modulan el efecto sobre la expresión génica a través de la represión traduccional<sup>12</sup>.

## **RISC COMPLEX**

When Dicer cleaves the pre-miRNA stem-loop, two complementary short RNA molecules are formed, but only one is integrated into the RISC complex. RISC is a ribonucleoprotein complex containing members of the Argonaute (Ago) family of proteins. Argonaute proteins have endonuclease activity directed against mRNA strands that are complementary to their bound miRNA fragment.

Argonaut is also partially responsible for selection of the guide strand and destruction of the passenger strand. The incorporated strand is known as the guide strand and is selected by the argonaute protein on the basis of the stability of the 5' end. The remaining strand, known as the passenger strand (\*), is degraded as a RISC complex substrate. Selection of the guide strand from the dsRNA appears to be based primarily on the stability of the termini of the two ends of the dsRNA<sup>13</sup>. The strand with lower stability base pairing of the 2–4 nt at the 5' end of the duplex preferentially associates with RISC and thus becomes the active miRNA<sup>13</sup>. After integration into the active RISC complex, miRNAs exert their regulatory effects by binding to imperfect complementary sites within the 3' untranslated regions (UTRs) of their mRNA targets. The formation of the double-stranded RNA, resulting from the binding of the miRNA, leads to translational repression.

## **COMPLEJO RISC**

Quando Dicer escinde el bucle de tallo pre-miARN, se forman dos moléculas de ARN cortas complementarias, pero solo una se integra en el complejo RISC. RISC es un complejo de ribonucleoproteínas que contiene miembros de la familia de proteínas Argonaute (Ago). Las proteínas Argonaute tienen actividad de endonucleasa dirigida contra cadenas de ARNm que son complementarias a su fragmento de miARN unido. Argonaut también es parcialmente responsable de la selección del hilo guía y la destrucción del hilo de pasajeros. La hebra incorporada se conoce como hebra guía y es seleccionada por la proteína argonauta sobre la base de la estabilidad del extremo 5'. La hebra restante, conocida como hebra de pasajeros (\*), se degrada como un sustrato complejo RISC. La selección de la hebra guía del dsRNA parece basarse principalmente en la estabilidad de los extremos de los dos extremos del dsRNA<sup>13</sup>. La hebra con menor estabilidad de apareamiento de bases de 2 a 4 nt en el extremo 5' del dúplex se asocia preferentemente con RISC y, por lo tanto, se convierte en el miARN<sup>13</sup> activo. Después de la integración en el complejo RISC activo, los miARN ejercen sus efectos reguladores uniéndose a sitios complementarios imperfectos dentro de las regiones

**no traducidas (UTR) 3' de sus objetivos de ARNm. La formación del ARN de doble cadena, resultante de la unión del miARN, conduce a la represión de la traducción.**

## MIRNA IN RESEARCH

Although the first miRNA was identified over ten years ago, it is only recently that researchers have begun to understand the scope and diversity of these regulatory molecules. Growing evidence shows that miRNAs exhibit a variety of crucial regulatory functions related to cell growth, development, and differentiation, and are associated with a wide variety of human diseases. Several miRNAs have been linked to cancer<sup>14,15</sup> and heart disease<sup>16</sup>. Expression analysis studies reveal perturbed miRNA expression in tumors compared to normal tissues<sup>15</sup>. MicroRNAs are deregulated in breast, lung, and colon cancer, and upregulated in Burkitt's and other human B-cell lymphomas. As a consequence, human miRNAs are likely to be highly useful as biomarkers, especially for future cancer diagnostics, and are rapidly emerging as attractive targets for disease intervention. In addition to their link with cancer, microRNAs play an important role in the control of diverse aspects of cardiac function and dysfunction as well. Including myocyte growth, integrity of the ventricular wall, contractility, gene expression, and maintenance of cardiac rhythm. The misexpression of miRNAs has been shown to be necessary and sufficient for multiple forms of heart disease<sup>16</sup>.

## MIRNA EN INVESTIGACIÓN

Aunque el primer miARN se identificó hace más de diez años, solo recientemente los investigadores han comenzado a comprender el alcance y la diversidad de estas moléculas reguladoras. La creciente evidencia muestra que los miARN exhiben una variedad de funciones reguladoras cruciales relacionadas con el crecimiento, desarrollo y diferenciación celular, y están

asociados con una amplia variedad de enfermedades humanas. Varios miARN se han relacionado con el cáncer<sup>14,15</sup> y las enfermedades cardíacas<sup>16</sup>. Los estudios de análisis de expresión revelan una expresión alterada de miARN en tumores en comparación con tejidos normales<sup>15</sup>. Los microARN están desregulados en el cáncer de mama, pulmón y colon, y están regulados al alza en el linfoma de Burkitt y otros linfomas de células B humanos. Como consecuencia, es probable que los miARN humanos sean muy útiles como biomarcadores, especialmente para futuros diagnósticos de cáncer, y están emergiendo rápidamente como objetivos atractivos para la intervención de enfermedades. Además de su vínculo con el cáncer, los microARN también juegan un papel importante en el control de diversos aspectos de la función y disfunción cardíaca. Incluyendo crecimiento de miocitos, integridad de la pared ventricular, contractilidad, expresión génica y mantenimiento del ritmo cardíaco. Se ha demostrado que la expresión errónea de miARN es necesaria y suficiente para múltiples formas de enfermedad cardíaca<sup>16</sup>.

#### MIRNA RESARCH PRODUCT OFFERINGS

It is quite clear that miRNA research has great promise and may be the backbone of many of the most cutting-edge medical therapies of tomorrow. To keep up with the growing interest in miRNA, we have made a strong commitment to this rapidly developing area of research and is in the process of developing a comprehensive product portfolio to our customers including miRNA isolation, amplification, profiling, and functional analysis. The mirPremier microRNA Isolation Kit complements the already robust MISSION® RNAi product line which includes a broad choice of MISSION® siRNA, MISSION® miRNA mimics and shRNA products and services such as libraries, mRNA detection reagents, antibodies and AQUA™ peptides for protein level detection. An entire workflow of supporting reagents including **cell culture**, cell biology compounds and assays, transfection reagents, and much more).

#### OFERTAS DE PRODUCTOS DE INVESTIGACIÓN MIRNA

Está bastante claro que la investigación de miARN es muy prometedora y puede ser la columna vertebral de muchas de las terapias médicas más avanzadas del mañana. Para mantenernos al día con el creciente interés en miARN, nos hemos comprometido firmemente con esta área de investigación en rápido desarrollo y estamos en proceso de desarrollar una cartera integral de productos para nuestros clientes que incluye el aislamiento, la amplificación, el perfilado y el análisis funcional de miARN. El kit de aislamiento de microARN mirPremier complementa la ya sólida línea de productos MISSION® RNAi, que incluye una amplia variedad de productos y servicios MISSION® siRNA, MISSION® miRNA mimics y shRNA, como bibliotecas, reactivos de detección de mRNA, anticuerpos y péptidos AQUA™ para la detección del nivel de proteína. . Todo un flujo de trabajo de reactivos de apoyo, incluidos cultivos celulares, compuestos y ensayos de biología celular, reactivos de transfección y mucho más).

## MIRNA PRODUCTS

### **MISSION® Human miRNA Mimics**

The Human miRNA Mimics library is based on MirBase ver. 21. Available in a library format (96-well plate format, 0.25 nmol/well) and in individual tubes (5 nmol). The novel MISSION® miRNA mimic design has been functionally tested for knockdown efficiency against natural miRNA targets and reduces possible off-target effects.

### **MISSION® Target ID Library**

The MISSION® Target ID Library enables bench-top transcriptome-wide human miRNA and ncRNA gene target identification. With an innovative dual-positive selection system, it makes rapid whole transcriptome miRNA and ncRNA gene target screens available to any researcher with minimal time, reagent, or capital equipment expense.

### **MISSION® 3'UTR Lenti GoClone powered by SwitchGear Genomics™**

We have partnered with SwitchGear Genomics™ to offer a genome-wide collection of MISSION® 3'UTR Lenti GoClones. The new system utilizes viral

vectors to deliver human 3'UTRs fused to SwitchGear's novel RenSP reporter gene. LightSwitch Luciferase Assay Reagent™'s have been designed specifically for use with RenSP and deliver maximum sensitivity, dynamic range, and convenience.

## **PRODUCTOS MIRNA**

### **Miméticos de miARN humano MISSION®**

La biblioteca Human miRNA Mimics se basa en MirBase ver. 21. Disponible en formato de biblioteca (formato de placa de 96 pocillos, 0,25 nmol/pocillo) y en tubos individuales (5 nmol). El novedoso diseño de mimético de miARN MISSION® ha sido probado funcionalmente para determinar la eficacia de eliminación frente a objetivos de miARN naturales y reduce los posibles efectos fuera del objetivo.

### **Biblioteca de identificación de objetivos MISSION®**

La biblioteca de identificación de objetivos MISSION® permite la identificación de objetivos de genes de ARNnc y miARN humanos en todo el transcriptoma de sobremesa. Con un innovador sistema de selección positiva dual, pone a disposición de cualquier investigador pruebas rápidas de objetivos de genes de ARNnc y miARN de transcriptomas completos con un gasto mínimo de tiempo, reactivos o equipo de capital.

### **MISSION® 3'UTR Lenti GoClone impulsado por SwitchGear Genomics™**

Nos hemos asociado con SwitchGear Genomics™ para ofrecer una colección de todo el genoma de MISSION® 3'UTR Lenti GoClones. El nuevo sistema utiliza vectores virales para entregar 3'UTR humanos fusionados con el nuevo gen reportero RenSP de SwitchGear. LightSwitch Luciferase Assay Reagent™ se ha diseñado específicamente para su uso con RenSP y ofrece la máxima sensibilidad, rango dinámico y comodidad.

## **References**

1. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. 1993. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 75(5):843-854. [http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90529-y](http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674(93)90529-y)
2. Ruvkun G. 2001. MOLECULAR BIOLOGY: Glimpses of a Tiny RNA World. 294(5543):797-799. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1066315>
3. Lee Y, Kim M, Han J, Yeom K, Lee S, Baek SH, Kim VN. 2004. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J*. 23(20):4051-4060. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.emboj.7600385>
4. Han J. 2004. The Drosha-DGCR8 complex in primary microRNA processing. *Genes & Development*. 18(24):3016-3027. <http://dx.doi.org/10.1101/gad.1262504>
5. Denli AM, Tops BBJ, Plasterk RHA, Ketting RF, Hannon GJ. 2004. Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. *Nature*. 432(7014):231-235. <http://dx.doi.org/10.1038/nature03049>
6. Yi R. 2003. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs. *Genes & Development*. 17(24):3011-3016. <http://dx.doi.org/10.1101/gad.1158803>
7. Moore MS, Blobel G. 1993. The GTP-binding protein Ran/TC4 is required for protein import into the nucleus. *Nature*. 365(6447):661-663. <http://dx.doi.org/10.1038/365661a0>
8. Lund E. 2004. Nuclear Export of MicroRNA Precursors. *Science*. 303(5654):95-98. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1090599>
9. Bernstein E, Caudy AA, Hammond SM, Hannon GJ. 2001. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference. *Nature*. 409(6818):363-366. <http://dx.doi.org/10.1038/35053110>

10. Hammond SM. 2005. Dicing and slicing. 579(26):5822-5829. <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2005.08.079>
11. Hammond SM, Bernstein E, Beach D, Hannon GJ. 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature*. 404(6775):293-296. <http://dx.doi.org/10.1038/35005107>
12. Filipowicz W, Jaskiewicz L, Kolb FA, Pillai RS. 2005. Post-transcriptional gene silencing by siRNAs and miRNAs. *Current Opinion in Structural Biology*. 15(3):331-341. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sbi.2005.05.006>
13. 13.
14. Schwarz DS, Hutvagner G, Du T, Xu Z, Aronin N, Zamore PD. 2003. Asymmetry in the Assembly of the RNAi Enzyme Complex. *Cell*. 115(2):199-208. [http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00759-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00759-1)
15. Croce CM. 2008. Oncogenes and Cancer. *N Engl J Med*. 358(5):502-511. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra072367>
16. van Rooij E, Olson EN. 2007. MicroRNAs: powerful new regulators of heart disease and provocative therapeutic targets. *J. Clin. Invest.* 117(9):2369-2376. <http://dx.doi.org/10.1172/jci33099>

**Full text available**

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0261390>

**Los microARN (miARN) son ARN pequeños, monocatenarios ("Quiere decir de una sola cadena"; se usa en genética, específicamente para cadenas**

ADN y ARN. Es un término híbrido entre el griego mono- y el latín catenarius ("encadenado"). "Por lo general, los virus son monocatenarios."), **endógenos**, **no codificantes**(Las secuencias de ADN no codificantes son componentes del ácido desoxirribonucleico de un organismo que no codifican secuencias de proteínas.), **necesarios para la expresión génica adecuada. Su mecanismo de acción controla la traducción mediante el emparejamiento de bases con el ARN mensajero (ARNm) diana, lo que conduce al bloqueo de la traducción o la degradación del ARNm. Muchos estudios han demostrado que los miARN desempeñan un papel fundamental en el cáncer, enfermedades cardiovasculares como el síndrome de Brugada y trastornos neurodegenerativos. La falta de biomarcadores derivados de la sangre y aquellos marcadores de baja especificidad y sensibilidad impactan significativamente la capacidad de diagnóstico en general y específicamente en la etapa precoz de la enfermedad. Por lo tanto, hay necesidad de biomarcadores nuevos, no invasivos y cuantificables. Como reguladores postranscripcionales de la expresión génica, se ha confirmado que los miARN son notablemente estables en células, tejidos y fluidos corporales. Estas y otras ventajas hacen que los miARN sean candidatos ideales como biomarcadores potenciales y los primeros hallazgos experimentales respaldan este hallazgo. El uso de miRNAs como biomarcadores en cáncer, enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares ( Ejemplo síndrome de Brugada) y hepáticas e infecciones virales.**

Los ácidos microrribonucleicos (miARN) están en el punto de mira como reguladores postranscripcionales de la expresión génica. Más de 1000 miARN están codificados en el genoma humano. Los avances en la investigación cardiovascular incluyen el potencial de los miARN como dianas terapéuticas en enfermedades cardíacas y vasculares, y su uso como nuevos biomarcadores. Si bien algunas terapias de miARN ya se encuentran en evaluación clínica, es destaque la importancia de integrar el conocimiento actual de la biología de miARN en un contexto sistémico. Los estudios de descubrimiento se centran en los efectos de miARN dentro de un órgano específico, mientras que la expresión de la mayoría

de los miARN no está restringida a un solo tejido. Debido a que la mayoría de las terapias basadas en miARN actúan sistémicamente, esto puede dificultar el uso clínico generalizado. El desarrollo de intervenciones más específicas reforzará las aplicaciones clínicas bien informadas, aumentando las posibilidades de éxito y minimizando el riesgo de contratiempos para las terapias basadas en miARN.

Las bases de los MicroRNAs en las enfermedades cardiovasculares se encuentran en este “free article”

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109716365378?via%3Dihub>

Yoshihiro Ikeuchi 1, Hidenori Ochi 2, Chikaaki Motoda 1, Takehito Tokuyama 1, Yousaku Okubo 1, Sho Okamura 1, Syunsuke Miyauchi 1, Shogo Miyamoto 1, Yukimi Uotani 1, Yuko Onohara 1, Mika Nakashima 1, Rie Akiyama 1, Hidetoshi Tahara 3, Kazuaki Chayama 4 5, Yasuki Kihara 1, Yukiko Nakano 1 Plasma MicroRNAs as noninvasive diagnostic biomarkers in patients with Brugada syndrome PLoS One. 2022 May 26;17(5):e0261390. doi: 10.1371/journal.pone.0261390.

#### Affiliations

1. Department of Cardiovascular Medicine, Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima, Japan.
2. Department of Health Management, Hiroshima Red Cross Hospital & Atomic-bomb Survivors Hospital, Hiroshima, Japan.
3. Department of Cellular and Molecular Biology, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan.
4. Research Center for Hepatology and Gastroenterology, Hiroshima University, Hiroshima, Japan.
5. RIKEN Center for Integrative Medical Sciences, Yokohama, Japan.

## Abstract

**Background:** Brugada syndrome (BrS) can be diagnosed by a type 1 BrS tracing in a 12-lead electrocardiogram (ECG). However, there are daily variations in the ECGs of BrS patients, which presents a challenge when diagnosing BrS. Although many susceptibility genes have been identified, the SCN5A gene is reportedly the main causative gene of BrS. However, most patients do not have an evidence of genetic predisposition to develop BrS. In addition, the diagnosis and risk stratification for ventricular fibrillation (VF) in patients with BrS presents some problems. Meanwhile, circulating micro RNAs (miRNAs) have drawn increased attention as potential biomarkers of various diseases. We hypothesize that circulating miRNAs may be potential diagnostic biomarkers for BrS.

**Methods:** We enrolled 70 Japanese BrS patients and 34 controls for the screening cohort. A total of 2,555 miRNA sequences were detected using the 3D-Gene miRNAs labeling kit and 3D-Gene Human miRNAs Oligo Chip. We compared the expression of the miRNAs between the BrS patients and the controls. We validated whether the miRNA were significantly up- or downregulated in the screening cohort using RT-PCR. We also enrolled 72 Japanese BrS patients and 56 controls to replicate these miRNAs.

**Results:** Eight miRNAs (hsa-miR-223-3p, hsa-miR-22-3p, hsa-miR-221-3p, hsa-miR-4485-5p, hsa-miR-550a-5p, hsa-miR-423-3p, hsa-miR-23a-3p, and hsa-miR-30d-5p) were downregulated, and one miRNA (hsa-miR-873-3p) was upregulated by more than 3-fold in BrS patients. The multivariate logistic regression analysis determined that hsa-miR-423-3p, hsa-miR-223-3p, and hsa-miR-23a-3p were independently associated with BrS ( $P < 0.0001$ ). The AUC based on cross validation was 0.871 with a sensitivity and specificity of 83.5% and 81.1%, respectively.

**Conclusions:** The plasma miRNAs are potential noninvasive biomarkers of BrS, and the constructed logistic model was useful for discriminating BrS.