

**Biogénesis de RNA circulares,
funciones biológicas y su papel
en el desarrollo de la
osteoartritis**

**Biogenesis of circular RNAs,
biological functions and their
role in the development of
osteoarthritis**

10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00065

02/11/2025

00065 revisión

Biogénesis de RNA circulares, funciones biológicas y su papel en el desarrollo de la osteoartritis

Biogenesis of circular RNAs, biological functions and their role in the development of osteoarthritis

Sergio Rafael Carrillo-Patiño^{1,2}, Fiordaliso Carolina Román-Carraro³, Brenda Anabel López-Ruiz⁴, Juan Fernando Montes-García^{2,5}, Martha Alicia Ballinas-Verdugo⁶, Emma López-Espinosa⁷, Rogelio Frank Jiménez-Ortega^{1,7}

¹Laboratorio de Genómica del Metabolismo Óseo. Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN). Ciudad de México, México. ²Unidad Académica de Ciencias de la Salud. Universidad ETAC campus Coacalco. Coacalco de Berrizobal, Estado de México. México. ³Departamento de Procesos y Tecnología. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Cuajimalpa. Ciudad México, México. ⁴Jardín Botánico. Instituto de Biología. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México. ⁵Laboratorio de Genética. Unidad de Morfofisiología y Función. Facultad de Estudios Superiores Iztacala UNAM. Tlalnepantla de Baz, Estado de México. México. ⁶Departamento de Inmunología. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Ciudad de México, México. ⁷Unidad de Acupuntura Humana Rehabilitatoria. Universidad Estatal del Valle de Ecatepec (UNEVE). Ecatepec de Morelos, Estado de México. México

Recibido: 12/10/2024

Aceptado: 09/02/2025

***Correspondencia:** Rogelio Frank Jiménez-Ortega. Unidad de Acupuntura Humana Rehabilitatoria. Universidad Estatal del Valle de Ecatepec (UNEVE). Ecatepec de Morelos, Estado de México. México
e-mail. rogeliofrank.jimenez@uneve.edu.mx

Agradecimientos: Rogelio Frank Jiménez-Ortega es parte del programa de investigadoras e investigadores COMECYT con número de folio CAT2024-0036.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

RESUMEN

La osteoartritis (OA) es la enfermedad articular más común en todo el mundo y su progresión es irreversible. Actualmente los procesos que conducen al desarrollo de esta condición no son del todo comprendidos. Sin embargo, la evidencia sugiere que mecanismos epigenéticos podrían desempeñar un papel clave en el desarrollo de esta patología. Entre estos mecanismos se encuentran los RNA no codificantes (ncRNA), que incluyen a los RNA circulares (circRNA), una clase de RNA con una estructura de bucle cerrado covalentemente que es altamente estable y conservada. La mayoría de los circRNA presentan características de abundancia, estabilidad, conservación y, a menudo, exhiben una manera específica de tejido o etapa de desarrollo con estructuras únicas, su desregulación se ha asociado con la alteración de diversos procesos biológicos como la tumorigénesis, el crecimiento, la invasión, la metástasis, apoptosis y vascularización, favoreciendo el desarrollo de

distintas enfermedades incluida la OA. Estudios recientes sugieren que los circRNA desempeñan papeles clave al actuar como esponjas de microRNA (miRNA) o andamios proteicos, lo que los propone como prometedores biomarcadores con potencial para la prevención, diagnóstico y blancos terapéuticos en el tratamiento de la OA. Por lo tanto, en esta revisión se presenta el concepto, las características principales de los circRNA y se describen las principales funciones biológicas y la relevancia clínica de este tipo de RNA, así como las expresiones y sus mecanismos reguladores, lo cual proporciona evidencia de las posibles utilidades en el diagnóstico y tratamiento de la OA.

Palabras clave: Osteoarthritis. circRNA. ceRNA. miRNA. *Splicing*. Metabolismo óseo.

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease worldwide, and its progression is irreversible. Currently, the processes that lead to the development of this condition are not fully understood. However, evidence suggests that epigenetic mechanisms could play a key role in the development of this pathology. Among these mechanisms are non-coding RNAs (ncRNA), which include circular RNAs (circRNAs), a class of RNA with a covalently closed loop structure that is highly stable and conserved. Most circRNAs present characteristics of abundance, stability, and conservation and often exhibit a tissue- or stage-specific manner of development with unique structures, and their deregulation has been associated with alterations in various biological processes such as tumorigenesis, growth, invasion, metastasis, apoptosis, and vascularization, favoring the development of different diseases including OA. Recent studies suggest that circRNAs play key roles by acting as microRNA (miRNA) sponges or protein scaffolds, proposing them as

promising biomarkers with potential for prevention, diagnosis, and therapeutic targets for the treatment of OA. Therefore, this review presents the concept and the main characteristics of circRNAs and describes the main biological functions and clinical relevance of this type of RNA, as well as their expressions and regulatory mechanisms, which provide evidence of the possible uses in the diagnosis and treatment of OA.

Keywords: Osteoarthritis. circRNAs. ceRNAs. miRNAs. Splicing. Bone metabolism.

Introducción

Los huesos son órganos dinámicos que presentan cambios constantes a lo largo de la vida de los vertebrados. Este proceso se conoce como remodelado óseo y se encarga de mantener la integridad estructural del sistema esquelético además de contribuir metabólicamente con la absorción de calcio y fósforo en el cuerpo. El mecanismo de remodelado óseo bajo condiciones normales implica el mantenimiento de la homeostasis del metabolismo fosfocálcico, aunque también puede ser inducido por daño tisular lo que activa el proceso de resorción de hueso dañado o deteriorado seguido de la formación y el depósito de material óseo nuevo (1). Ambos procesos están funcionalmente equilibrados en la creación y mantenimiento de una estructura funcional óptima del sistema esquelético de acuerdo con las demandas funcionales. Sin embargo, las alteraciones en el equilibrio fisiológico de estos procesos pueden manifestarse en un estado de osteogénesis patológica, tales como el crecimiento anormal del hueso o protuberancias óseas en las superficies articulares conocidas como osteofitos los cuales pueden afectar las articulaciones conduciendo al desarrollo de OA (2). La osteogénesis fisiológica y patológica son procesos similares que se basan en los principios básicos de la biología del tejido óseo: la

osteoinducción y la osteoconducción. El principio de la osteoinducción se basa en factores moleculares que actúan sobre la proliferación y diferenciación del fenotipo celular óseo (3), mientras que la osteoconducción se basa en la reconstrucción interna continua del tejido óseo y el tejido esquelético durante toda la vida. La osteoconducción tiene como objetivo mantener una arquitectura esquelética óptima de acuerdo con circunstancias mecánicas, estáticas y humorales durante las etapas prenatal, neonatal e infantil, que son periodos donde los huesos se desarrollan y crecen (4). Para conocer el inicio de la progresión de la OA a través del remodelado óseo, es necesario conocer los límites y diferencias fisiológicas entre los compartimientos del hueso subcondral, los cuales se describen a continuación. El hueso subcondral se refiere a cualquier hueso que se encuentra distal al cartílago calcificado, debajo del cual hay una placa de hueso corticalizado de 1 a 3 mm de espesor que es idéntico al hueso cortical en otras ubicaciones esqueléticas, pero menos rígida que el hueso cortical diafisario (5). El hueso subcondral se encuentra localizado de forma distal al hueso esponjoso subcondral que es más poroso, metabólicamente activo y con menor volumen, densidad y rigidez que la placa cortical. Por lo que el hueso subcondral se refiere tanto al hueso esponjoso subcondral como a la placa cortical sin hacer una distinción adecuada entre sus diferencias (6) (Fig. 1A). Por lo tanto, es importante distinguir entre ambas regiones óseas ya que en etapas avanzadas de la OA los cambios que ocurren en la placa cortical subcondral son diferentes de los que ocurren en el hueso esponjoso (7). En la OA se ha observado que el cartílago calcificado que separa el hueso cortical subcondral del cartílago articular no mineralizado, puede contribuir al desarrollo de esclerosis la cual se observa en etapas avanzadas de esta enfermedad y se le denomina "marca de marea" (8). Con la progresión de la OA se establece el proceso de osificación endocondral en la marca de marea, que puede ser detectado histológicamente a través de la presencia de múltiples

marcas. Como resultado de este proceso de desarrollo renovado, el cartílago se calcifica más que el hueso, volviéndose más grueso, lo que provoca que la capa subyacente del cartílago trabecular no sea capaz de producir suficiente cartílago nuevo para mantener su volumen y por consecuencia esta capa se vuelve más delgada (9). En humanos adultos aproximadamente el 25 % de tejido óseo esponjoso y cerca del 3 % del tejido óseo compacto se reemplaza a través del remodelado óseo cada año, lo que permite que el hueso se renueve y responda a mediano y largo plazo a necesidades mecánicas y metabólicas del organismo para optimizar la arquitectura del sistema esquelético y adaptarlo a condiciones biomecánicas, este proceso ocurre durante toda la vida pero es hasta la tercera década cuando existe la máxima masa ósea, la cual se mantiene con ligeras variaciones hasta los 50 años (10,11). Actualmente, la ausencia de una firma molecular específica con importancia pronóstica en los tratamientos de OA motiva a la comunidad científica a identificar nuevos biomarcadores para el desarrollo de estrategias terapéuticas y de diagnóstico más afectivas. En la última década se han reportado diversos estudios que demuestran que la osteoclastogénesis, osteoblastogénesis y condrogénesis pueden estar reguladas no solo por factores genéticos, sino también por factores epigenéticos donde alteraciones en estos mecanismos pueden estar en la base de enfermedades asociadas con cambios en el remodelado óseo (12). La epigenética se refiere al estudio de los cambios hereditarios y reversibles en la expresión genética que no afectan las secuencias de DNA los cuales incluyen mecanismos como la metilación del DNA, remodelado de histonas y los ncRNA entre los que se encuentran los circRNA (13). Los circRNA son una clase de ncRNA, que se producen a través de un evento de corte y empalme (*splicing*) no canónico llamado “backsplicing” o empalme inverso durante el cual un sitio donante de empalme aguas abajo se une covalentemente a un sitio aceptor de empalme aguas arriba, lo que origina un circRNA (Fig. 1B). Algunos

circRNA han sido identificados a través de tecnologías de alto rendimiento como la secuenciación de RNA (RNA-seq) y herramientas bioinformáticas específicas encargadas de relacionar patrones de expresión en tejido específico. Gran parte de los circRNA se originan a partir de genes que codifican proteínas y constan de uno o múltiples exones. Los productos de RNA resultantes de los tipos de empalme alternativo lineal se pueden encontrar dentro de los circRNA algunos de los cuales contienen exones que no están incluidos en las transcripciones lineales (14). Los circRNA son moléculas que no poseen poliadenilación (*Poly A*), ni la metilación del carbono 7 de una guanosina (7mG) y al igual que los RNA mensajeros (mRNA), los circRNA se localizan en el citoplasma (15). Durante el proceso de empalme, la retención interna de intrones derivada de una falla en la desramificación de los lazos intrónicos durante la vía canónica, puede conducir a la producción de circRNA que contienen secuencias derivadas tanto de exones como de intrones y recientemente se han descrito circRNA que contienen ambos tipos de secuencias (circRNA exón-intrón) como se muestra en la figura 1C (16).

En los últimos años se ha demostrado que los circRNA funcionan como esponjas de micro RNA (miRNA), lo que implica un nivel de regulación mayor, ya que los miRNA son reguladores negativos de diversos genes, tales como genes que codifican para factores de transcripción. Sin embargo, el uso práctico de circRNA como reguladores de miRNA específicos aún se encuentra en desarrollo, ya que, a pesar de su alta presencia en la naturaleza, la mayoría de los mamíferos muestran bajos niveles de circRNA lo que representa entre el 5-10 % del RNA total lineal, lo que implica relativamente menos sitios de unión de miRNA (17).

Recientemente se han identificado numerosos circRNA asociados con OA, lo que sugiere que estas moléculas podrían desempeñar un papel importante en el inicio y progresión de esta enfermedad, además de que podrían tener aplicaciones clínicas como potenciales marcadores de la

progresión de la OA. Por lo tanto, en esta revisión se describen los avances más recientes sobre la biogénesis y la biología de los circRNA, así como los procesos biológicos donde se encuentran implicados.

Propiedades de los circRNA

De acuerdo con su tipo de formación, los circRNA pueden dividirse en tres categorías principales: circRNA exónicos (EciRNA), circRNA exón-intrón (EiciRNA) y circRNA intrónicos circulares (ciRNA) (18,19). Los circRNA se derivan de sitios de empalme canónicos y esto se demuestra a través de análisis mutacionales en vectores de expresión de circRNA, donde a través de la inhibición del ensamblaje del espliceosoma, se ha observado que la biogénesis de circRNA es dependiente de la maquinaria de empalme canónica (20). La mayoría de los circRNA son de tipo EciRNA, los cuales son moléculas no colineales de cadena sencilla compuestas de uno o varios exones (22). Los circRNA se expresan en niveles más bajos que los RNA lineales, por lo que la relevancia biológica de los circRNA fue subestimada hasta la llegada de tecnologías como la secuenciación de nueva generación (SNG) que permitió su eficiente detección. Algunas de las características de los circRNA es que presentan alto grado de estabilidad, conservación y especificidad tisular (22), por lo que es factible pensar que estas moléculas podrían ser propuestas como biomarcadores para la detección oportuna de algunas enfermedades como la OA y por su potencial como blancos en la investigación clínica.

Biogénesis de los circRNA

Los circRNA son moléculas derivadas de sitios de empalme canónicos que dependen de la maquinaria de corte-empalme del splicing y se ha demostrado que la inhibición de espliceosoma a través de la disminución de elementos de ribonucleoproteína nuclear pequeña U2 (snRNP U2), la cual es un componente del espliceosoma e incrementa notablemente la

proporción de circRNA a RNA lineales (23). Por lo tanto, cuando los eventos de procesamiento del pre-mRNA se ralentizan, el RNA nascente puede dirigirse a vías alternativas que facilitan el empalme inverso. Este mecanismo fue apoyado por un estudio en *Drosophila melanogaster* donde se demostró que la pérdida de factores de empalme aumenta la formación de circRNA (24). El *backsplicing* consiste en la formación de bucles de las secuencias de intrones que flanquean el sitio donador de empalme aguas arriba de estos sitios. Estas formaciones pueden estar reguladas por el apareamiento de bases entre elementos repetidos invertidos (elementos Alu) que se encuentran en los intrones aguas arriba y aguas abajo o debido a la dimerización de las proteínas de unión al RNA (RBP) entre las que se encuentran la proteína *quaking* (HqK) o la proteína de unión al RNA FUS45 que se une a sitios específicos en los intrones flanqueantes (25,26). Sin embargo, el trabajo en *D. melanogaster* sugiere que la biogénesis de muchos circRNA se debe a una combinación de elementos en *cis*, así como factores de empalme que actúan en *trans*, incluidas las ribonucleoproteínas nucleares heterogéneas (hnRNP) y las proteínas que contienen largas repeticiones de residuos de los aminoácidos serina y arginina (SR) (24). Por otro lado, las enzimas adenosina desaminasa (ADAR) impide la activación del sistema inmunitario innato editando la adenosina a inosina en el RNA de doble cadena (dsRNA) endógeno (27), mientras que la helicasa A de RNA dependiente de ATP 9 (DHX9) suprime la biogénesis de los circRNA que dependen del apareamiento de bases entre repeticiones invertidas, específicamente la edición de adenosina a inosina y el desarrollo de las estructuras helicoidales de dsRNA impiden la formación de bucles en las secuencias de intrones (Fig. 1B) (28). Por otro lado, los productos proteicos del factor de unión al potenciador de la interleucina 3 (ILF3) denominados como NF90 y NF110 participan en mecanismos antivirales del huésped y pueden promover la producción de circRNA a través de la estabilización de pares de RNA intrónicos (29). Un evento durante el cual

los exones alternativos se eliminan del producto final del mRNA y terminan contenidos dentro del lazo escindido se denomina “omisión de exones”, donde el lazo sufre un empalme inverso interno conduciendo a la formación de RNA circular (30). Finalmente, los lazos intrónicos que se liberan de la desramificación pueden conducir a la formación de circRNA. Los circRNA más abundantes usualmente tienen intrones largos que flanquean los exones involucrados en el empalme inverso y a menudo se derivan de genes con promotores constitutivos (Fig. 1C) (31). Además, cambios en mecanismos epigenéticos dentro de las histonas y los cuerpos de los genes pueden afectar el empalme alternativo y generar un impacto directo en la biogénesis de los circRNA (32). Se ha reportado que la eliminación de la DNA metiltransferasa 3B (DNMT3B), genera cambios en la expresión genética de genes hospederos en forma lineal (33), por lo que la metilación puede modificar la expresión genética durante la biogénesis de los circRNA de acuerdo con el contexto genético. En este sentido, los circRNA pueden influir directamente en los mecanismos de regulación epigenéticos de las regiones promotoras de sus genes hospederos, se ha demostrado que a través del factor de transcripción *Friend leukaemia integration 1* (FLI1), se produce el circRNA FLI1, que es un RNA exónico circular (FECR1) relacionado con el desarrollo del cáncer de mama que induce la desmetilación de los sitios CpG en *cis* a través del reclutamiento de la metilcitosina dioxigenasa (TET1), la cual es una dioxigenasa dependiente de Fe(II)/2-oxoglutarato que induce la desmetilación activa del DNA (34). Finalmente, se ha reportado que la tasa media de elongación de la transcripción es mucho mayor en genes productores de circRNA que en genes que no los producen (35).

Función de los circRNA como esponjas

La localización de los circRNA dentro del citoplasma y la estabilidad celular sugiere que estas moléculas pueden actuar como RNA

endógenos competitivos (ceRNA). En un estudio reciente se reportó que el gen de la proteína 1 de RNA antisentido relacionada con la degeneración cerebelosa (CDR1as) está involucrada en la degeneración de las neuronas del cerebelo y produce alrededor de 70 sitios diana de miRNA altamente conservados con la capacidad de inhibir la actividad de mRNA (Fig. 2A) demostrando que los circRNA pueden funcionar como esponjas de miRNA, así como de proteínas dependientes de RBP (36) (Fig. 2B).

Se ha observado que el gen CDR1as presenta sitios de unión al miR-7, cuya interacción resulta en la regulación positiva de la expresión del gen diana que se encuentra aguas abajo del miR-7, mientras que la supresión de circCDR1as resulta en la regulación negativa de los genes diana aguas abajo de miR-7, entre los que se encuentra la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) (37), el cual juega un papel clave en el tejido subcondral de ratón con OA promoviendo la diferenciación osteogénica y la proliferación osteoblástica, dando como resultado la formación de tejido óseo aberrante (38,39).

circRNA como potenciadores de la función proteica

La mayoría de los circRNA se pueden localizar en el citoplasma en forma de exones. Sin embargo, otro tipo de circRNA con propiedades distintas como los ElciRNA tienden a enriquecerse en el núcleo para promover la transcripción a través de la RNA Pol II. Por ejemplo, ci-ankrd52 promueve la transcripción a través de su unión con la RNA Pol II, mientras que su supresión resulta en la reducción de la expresión de su gen parental (40). Por otro lado, los ElciRNA como CircEIF3J y CircPAIP2 que se encuentran ubicados en el núcleo tienden a unirse a la ribonucleoproteína U-*small* y posteriormente a la RNA pol II para regular la expresión genética (41) (Fig. 2C). Además, diversos reportes han demostrado que los circRNA pueden reclutar proteínas a localizaciones específicas y tener efectos *cis*-reguladores en la transcripción de genes

codificantes (42) (Fig. 2D). En los últimos años avances en la investigación de los circRNA han demostrado que estas moléculas juegan un papel importante en la patogénesis de la OA, especialmente en los mecanismos endógenos competitivos regulados por circRNA.

Mecanismo de traducción independiente

Algunos circRNA son traducibles de forma independiente a través de dos mecanismos principales, incluso sin la presencia del Cap 7mG-5' (43). El primer mecanismo implica el sitio de entrada ribosomal interno (IRES) que es un segmento de secuencia de RNA relativamente corto que regula la unión del ribosoma al RNA sin depender del 7mG-5'. Se ha reportado que circFBXW7 contiene un marco de lectura abierto (ORF) iniciado por IRES que permite el inicio de la traducción independientemente de la presencia del 7mG-5', esta traducción aumenta la expresión del gen supresor de tumores llamado: proteína que contiene dominios caja F y repeticiones WD tipo 7 (FBXW7) lo que induce la degradación de la ubiquitinación de c-Myc en cáncer de mama (44) (Fig. 2E). El segundo mecanismo involucra una forma dependiente de N6-metiladenosina (m6A) de los circRNA que es posible traducir incluso sin secuencias IRES. La metilación en la posición N6 de la adenosina del RNA es una modificación dinámica y reversible de las cuales se han identificado 499 asociaciones relacionadas con circRNA de los cuales 25 fueron validados por seq-RNA (45). Se demostró que la traducción del RNA es promovida por circRNA mediante la desmetilación del gen de la proteína asociada a la masa grasa y la obesidad (FTO). Por lo tanto, se ha sugerido que la función traduccional de los circRNA puede ser común en el transcriptoma humano. Sin embargo, en función de la estructura circular específica de los circRNA es necesario abordar estos mecanismos de traducción inducidos por IRES y m6A (Fig. 2F).

Mecanismos implicados en OA regulados por circRNA

Inicialmente se pensaba que la OA era el resultado de lesiones articulares anatómicas y funcionales, derivadas de la degradación del cartílago. Recientemente se ha reportado que mediadores inflamatorios producidos por la membrana sinovial, el cartílago y el hueso subcondral son responsables de la patogénesis de la OA (46). También, se ha reportado que las articulaciones sinoviales se llenan de células inflamatorias, incluidas las células T y B que interactúan junto con otras células articulares, lo que constituye un círculo vicioso en el que durante las primeras etapas de la OA los condrocitos son activados de manera compensatoria para mejorar la síntesis de la matriz extracelular. Además, producen y liberan citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la interleucina 6 (IL-6), los cuales dañan las células y la matriz extracelular, mientras que los productos de degradación estimulan la inflamación. En este punto los circRNA pueden regular las reacciones inflamatorias a través de mecanismos inducidos por ceRNA que participan en la OA combinando la apoptosis, estrés oxidativo, autofagia, el estrés mecánico y la proliferación celular (47).

circRNA sobrerregulados implicados en OA

circ-NFKB1

Este circRNA se deriva de un empalme inverso de los exones 2, 3, 4 y 5 del gen que codifica al factor nuclear NF-kappa B (*NFKB*) en el cromosoma 4, no posee cola de poli A y recientemente se ha reportado que circ-NFKB1 se encuentra regulado al alza y está implicado en la regulación de la vía de señalización del NFKB en condrocitos inflamados y cartílago con OA. La inhibición de circ-NFKB1 previene el catabolismo de la matriz extracelular (ECM) y restaura el anabolismo de la ECM deteriorada por la actividad de IL-1 β , mientras que la expresión ectópica

de circ-NFKB1 promueve la degradación de los condrocitos *in vitro*. En modelos murinos se ha observado que inyecciones intraarticulares de adenovirus circ-NFKB1 en ratones desencadenan la pérdida espontánea de cartílago, promoviendo el desarrollo de OA. Por lo tanto, se sugiere que circ-NFKB1 interactúa con la α -enolasa (ENO1), regulando la expresión de su gen parental, NFKB1 manteniendo la activación de la vía de señalización NF- κ B en los condrocitos (48).

circMELK

Este circRNA presenta una expresión anormal al alza que se ha reportado que promueve la autofagia y apoptosis en condrocitos humanos conduciendo al desarrollo de OA. Mientras que la inhibición de *circMELK* inhibe la apoptosis y mejora la autofagia de condrocitos previniendo la progresión de la OA en el cartílago articular, lo que podría ser una estrategia terapéutica prometedora para el tratamiento de la OA. En el trabajo realizado por Zhang y cols. (2022) se reportó que *circMELK* es una esponja de miR-497-5p que a su vez regula la expresión de MYD88 en condrocitos estimulados con IL-1 β . Se observó que la expresión al alza de MYD88 desencadena la activación de la vía NF- κ B promoviendo la apoptosis e inhibiendo la autofagia de los condrocitos dando pie al desarrollo de la OA. Por lo tanto, la expresión de *circMELK* promueve la apoptosis de los condrocitos e inhibe la autofagia en la OA activando el eje de señalización MYD88/NF- κ B a través de miR-497-5p (49).

circ_0136474

Este circRNA ha sido implicado con el desarrollo de OA. Cheng y cols. (2023) reportaron que la expresión al alza de este circRNA inhibe la proliferación celular, restringe la apoptosis, la degradación de la ECM y la respuesta inflamatoria al regular el eje miR-140-3p/MECP2 en células

CHON-001 estimuladas con IL-1 β . Los autores observaron un incremento en los niveles de expresión de circ_0136474 en muestras de tejido de cartílago con OA y sugieren que IL-1 β puede modular la inflamación en el desarrollo de OA. Por otro lado, la inhibición de la expresión de circ_0136474 promovió la proliferación celular y redujo la apoptosis, la degradación de la ECM y la respuesta inflamatoria en condrocitos con OA. Por lo que este podría ser un nuevo mecanismo que ayude a comprender la patogénesis de la OA y proporcione un posible blanco terapéutico o potencial biomarcador (50).

circ_0022383

Este circRNA se encuentra implicado con el desarrollo de OA. Es predominantemente en el citoplasma de los condrocitos y funciona como esponja del miR-3619-5p formando un bucle de retroalimentación, circ_0022383/miR-3619-5p/SIRT1. En un estudio realizado por Qian y cols. (2022) se observó que la inhibición de miR-3619-5p protege a los condrocitos de lesiones provocadas por IL-1 β , mientras que la regulación positiva de miR-3619-5p inhibe la acción protectora de circ_0022383 sobre la función de los condrocitos. SIRT1 es una desacetilasa dependiente de NAD⁺, que participa en la regulación de muchas actividades fisiológicas, incluida la senescencia celular, la inflamación, la apoptosis y el metabolismo, promoviendo la longevidad y contrarrestando el efecto de las enfermedades asociadas con la edad (51,52). Es importante destacar que muchos estudios han demostrado un papel condroprotector de SIRT1. Sin embargo, su haploinsuficiencia podría causar la aparición de OA al inducir una apoptosis excesiva y respuestas catabólicas. Los autores explican que una disminución de SIRT1 en pacientes con OA y condrocitos primarios estimulados con IL-1 β contrarresta la acción inhibidora de la delección de miR-3619-5p en la degradación, inflamación y apoptosis de la ECM de los condrocitos, lo que indica la posible participación del eje miR-3619-5p/SIRT1 en el

proceso de OA (53). Otros circRNA sobrerregulados que han sido relacionados con el desarrollo de OA se muestran en la tabla I (48-58).

circRNA subregulados implicados en OA

circ_0114876

Es un circRNA que se deriva del empalme inverso de la transcripción del receptor de la proteína tirosina fosfatasa tipo A (PTPRA), su regulación negativa se asocia con la proliferación celular, inhibición de la apoptosis, y promoción de la respuesta inflamatoria. En un estudio realizado por Ou y cols. (2023) se exploró el mecanismo de acción de circ_0114876 y se observó que este circRNA comparte algunos sitios de unión con miR-1227-3p que tiene como blanco a ADAM10 un gen involucrado en la regulación de la lesión de los condrocitos y la pérdida de la matriz extracelular, aliviando parcialmente los efectos de miR-1227-3p. Por lo tanto, la regulación a la baja de circ_0114876 podría favorecer el desarrollo de OA (59).

circ_0004662

Este circRNA está implicado en la progresión de OA, ya que en condrocitos humanos se ha observado que circ_0004662 regula la expresión de miR-424-5p el cual tiene como blanco al factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGFA), el cual es crucial para la supervivencia de condrocitos, por lo que la regulación negativa de este circRNA permitiría la expresión de miR-424-5p y por lo tanto la regulación negativa de VEGFA, favoreciendo el desarrollo y progresión de la OA (60).

circCDK14

La regulación negativa de circCDK14 ha sido implicada con el desarrollo de OA, ya que este presenta sitios de unión para miR-1183 el cual regula la expresión del factor similar a Kruppel 5 (KLF5), un gen que participa

en varias funciones celulares, incluidas la proliferación, la apoptosis, la autofagia, la pluripotencia, la invasión y la migración. Su desregulación se ha relacionado con el proceso patológico de los huesos y las articulaciones. Por lo que la regulación negativa de circCDK14, permitiría la expresión de miR-1183, induciendo la regulación negativa de KLF5, favoreciendo el desarrollo de OA (61).

circ_0020093

La regulación negativa de circ_0020093 en condrocitos ha sido relacionada con el desarrollo de OA. En un modelo celular C28/I2 se observó que circ_0020093 regula la expresión de miR-181a-5p el cual tiene como blanco al gen relacionado con la transformación específica de eritroblastos (ERG). Este gen se ha asociado con la formación de articulaciones ya que conduce a los condrocitos a una vía de desarrollo permanente convirtiéndolas en células formadoras de articulaciones. Por lo tanto, la regulación negativa de circ_0020093 podría permitir la regulación al alza de miR-181a-5p regulando negativamente a ERG y disminuyendo la formación de cartílago (62). Otros circRNA subregulados que han sido relacionados con el desarrollo de OA se muestran en la tabla II (59-64).

CONCLUSIÓN

Actualmente se han reportado un gran número de estudios sobre el papel funcional de los circRNA en el desarrollo de la OA, los cuales buscan demostrar su desempeño como moléculas reguladoras de esta patología. Sin embargo, aún existen muchas deficiencias en las investigaciones actuales. Por ejemplo, el hecho de que las funciones de los circRNA han sido limitadas en actuar como esponjas de miRNA, sin tomar en cuenta las características de diversas enfermedades. A pesar de estas limitaciones, el potencial de los circRNA se ha confirmado en diversas condiciones, lo que nos indica la dirección para estudiar el

papel de los circRNA en padecimientos relacionados con el metabolismo óseo. Los circRNA son inhibidores competitivos esenciales de los miRNA y su alto nivel de conservación y estabilidad podría permitir tratar la OA de manera más efectiva. Sin embargo, el mecanismo de los circRNA no debe limitarse a ceRNA, ya que pueden desempeñar otras funciones como: la interacción con proteínas y como reguladores de la transcripción/traducción. Por lo tanto, los circRNA pueden ser reguladores de procesos biológicos como la proliferación, la apoptosis, la diferenciación, la autofagia de los condrocitos, la degradación de la matriz extracelular, la regulación de los procesos de estrés oxidativo y procesos inflamatorios, los cuales están relacionados con la OA. Por otro lado, los circRNA también pueden modular el entorno intraarticular, como la membrana sinovial, el menisco y el hueso subcondral, por lo que se pueden considerar como potenciales biomarcadores en procedimientos como la biopsia líquida empleada en la detección de la OA. Finalmente, a pesar de que existen múltiples estudios disponibles, aún quedan muchas deficiencias con respecto a los mecanismos, la construcción en modelos animales y la heterogeneidad de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dudaric L, Dumic-Cule I, Divjak E, Cengic T, Brkljacic B, Ivanac G. Bone Remodeling in Osteoarthritis-Biological and Radiological Aspects. *Medicina (Kaunas)* 2023;59(9):1613. DOI: 10.3390/medicina59091613
2. Burr DB, Gallant MA. Bone remodelling in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8(11):665-73. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.130
3. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J* 2001;10(Suppl 2):S96-101. DOI: 10.1007/s005860100282

4. Khan WS, Rayan F, Dhinsa BS, Marsh D. An osteoconductive, osteoinductive, and osteogenic tissue-engineered product for trauma and orthopaedic surgery: how far are we? *Stem Cells Int* 2012;2012:236231. DOI: 10.1155/2012/236231
5. Stewart HL, Kawcak CE. The Importance of Subchondral Bone in the Pathophysiology of Osteoarthritis. *Front Vet Sci* 2018;5:178. DOI: 10.3389/fvets.2018.00178
6. Zhu X, Chan YT, Yung PSH, Tuan RS, Jiang Y. Subchondral Bone Remodeling: A Therapeutic Target for Osteoarthritis. *Front Cell Dev Biol* 2021;8:607764. DOI: 10.3389/fcell.2020.607764
7. Hu W, Chen Y, Dou C, Dong S. Microenvironment in subchondral bone: predominant regulator for the treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2021;80(4):413-22. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218089
8. Wang W, Ye R, Xie W, Zhang Y, An S, Li Y, et al. Roles of the calcified cartilage layer and its tissue engineering reconstruction in osteoarthritis treatment. *Front Bioeng Biotechnol* 2022;10:911281. DOI: 10.3389/fbioe.2022.911281
9. Bolamperti S, Villa I, Rubinacci A. Bone remodeling: an operational process ensuring survival and bone mechanical competence. *Bone Res* 2022;10(1):48. DOI: 10.1038/s41413-022-00219-8
10. Zhu X, Chan YT, Yung PSH, Tuan RS, Jiang Y. Subchondral Bone Remodeling: A Therapeutic Target for Osteoarthritis. *Front Cell Dev Biol* 2021;8:607764. DOI: 10.3389/fcell.2020.607764
11. Becker KL. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA, USA; 2001.
12. Caldo D, Massarini E, Rucci M, Deaglio S, Ferracini R. Epigenetics in Knee Osteoarthritis: A 2020-2023 Update Systematic Review. *Life (Basel)* 2024;14(2):269. DOI: 10.3390/life14020269

13. Li Z, Lu J. CircRNAs in osteoarthritis: research status and prospect. *Front Genet* 2023;14:1173812. DOI: 10.3389/fgene.2023.1173812
14. Guo JU, Agarwal V, Guo H, Bartel DP. Expanded identification and characterization of mammalian circular RNAs. *Genome Biol* 2014;15(7):409. DOI: 10.1186/s13059-014-0409-z
15. Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, Torti F, Krueger J, Rybak A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature* 2013;495(7441):333-8. DOI: 10.1038/nature11928
16. Li Z, Huang C, Bao C, Chen L, Lin M, Wang X, et al. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus. *Nat Struct Mol Biol* 2015;22(3):256-64. DOI: 10.1038/nsmb.2959
17. Bosson AD, Zamudio JR, Sharp PA. Endogenous miRNA and target concentrations determine susceptibility to potential ceRNA competition. *Mol Cell* 2014;56(3):347-59. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.09.018
18. Zhang XO, Wang HB, Zhang Y, Lu X, Chen LL, Yang L. Complementary sequence-mediated exon circularization. *Cell* 2014;159(1):134-47. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.001
19. Liu J, Liu T, Wang X, He A. Circles reshaping the RNA world: from waste to treasure. *Mol Cancer* 2017;16(1):58. DOI: 10.1186/s12943-017-0630-y
20. Zhang Y, Liu L, Liu K, Wang M, Su X, Wang J. Regulatory mechanism of circular RNA involvement in osteoarthritis. *Front Surg* 2023;9:1049513. DOI: 10.3389/fsurg.2022.1049513
21. Lee Y, Rio DC. Mechanisms and Regulation of Alternative Pre-mRNA Splicing. *Annu Rev Biochem* 2015;84:291-323. DOI: 10.1146/annurev-biochem-060614-034316

22. Busa VF, Leung AKL. Thrown for a (stem) loop: How RNA structure impacts circular RNA regulation and function. *Methods* 2021;196:56-67. DOI: 10.1016/j.ymeth.2021.02.019
23. Liang D, Tatomer DC, Luo Z, Wu H, Yang L, Chen LL, et al. The Output of Protein-Coding Genes Shifts to Circular RNAs When the Pre-mRNA Processing Machinery Is Limiting. *Mol Cell* 2017;68(5):940-54.e3. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.10.034
24. Kramer MC, Liang D, Tatomer DC, Gold B, March ZM, Cherry S, et al. Combinatorial control of Drosophila circular RNA expression by intronic repeats, hnRNPs, and SR proteins. *Genes Dev* 2015;29(20):2168-82. DOI: 10.1101/gad.270421.115
25. Conn SJ, Pillman KA, Toubia J, Conn VM, Salmanidis M, Phillips CA, et al. The RNA binding protein quaking regulates formation of circRNAs. *Cell* 2015;160(6):1125-34. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.014
26. Errichelli L, Dini Modigliani S, Laneve P, Colantoni A, Legnini I, Caputo D, et al. FUS affects circular RNA expression in murine embryonic stem cell-derived motor neurons. *Nat Commun* 2017;8:14741. DOI: 10.1038/ncomms14741
27. Koh HR, Xing L, Kleiman L, Myong S. Repetitive RNA unwinding by RNA helicase A facilitates RNA annealing. *Nucleic Acids Res* 2014;42(13):8556-64. DOI: 10.1093/nar/gku523
28. Aktaş T, Avşar İlik İ, Maticzka D, Bhardwaj V, Pessoa Rodrigues C, Mittler G, et al. DHX9 suppresses RNA processing defects originating from the Alu invasion of the human genome. *Nature* 2017;544(7648):115-9. DOI: 10.1038/nature21715
29. Li X, Liu CX, Xue W, Zhang Y, Jiang S, Yin QF, et al. Coordinated circRNA Biogenesis and Function with NF90/NF110 in Viral Infection. *Mol Cell* 2017;67(2):214-27.e7. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.05.023

30. Eger N, Schoppe L, Schuster S, Laufs U, Boeckel JN. Circular RNA Splicing. *Adv Exp Med Biol* 2018;1087:41-52. DOI: 10.1007/978-981-13-1426-1_4
31. Ferreira HJ, Davalos V, de Moura MC, Soler M, Perez-Salvia M, Bueno-Costa A, et al. Circular RNA CpG island hypermethylation-associated silencing in human cancer. *Oncotarget* 2018;9(49):29208-19. DOI: 10.18632/oncotarget.25673
32. Shukla S, Kavak E, Gregory M, Imashimizu M, Shutinoski B, Kashlev M, et al. CTCF-promoted RNA polymerase II pausing links DNA methylation to splicing. *Nature* 2011;479(7371):74-9. DOI: 10.1038/nature10442
33. Kristensen LS, Okholm TLH, Venø MT, Kjems J. Circular RNAs are abundantly expressed and upregulated during human epidermal stem cell differentiation. *RNA Bio*. 2018;15(2):280-91. DOI: 10.1080/15476286.2017.1409931
34. He YF, Li BZ, Li Z, Liu P, Wang Y, Tang Q, et al. Tet-mediated formation of 5-carboxylcytosine and its excision by TDG in mammalian DNA. *Science* 2011;333(6047):1303-7. DOI: 10.1126/science.1210944
35. Zhang Y, Xue W, Li X, Zhang J, Chen S, Zhang JL, et al. The Biogenesis of Nascent Circular RNAs. *Cell Rep* 2016;15(3):611-24. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.03.058
36. Xiao J, Joseph S, Xia M, Teng F, Chen X, Huang R, et al. Circular RNAs Acting as miRNAs' Sponges and Their Roles in Stem Cells. *J Clin Med* 2022;11(10):2909. DOI: 10.3390/jcm11102909
37. Zhou X, Li J, Zhou Y, Yang Z, Yang H, Li D, et al. Down-regulated ciRS-7/up-regulated miR-7 axis aggravated cartilage degradation and autophagy defection by PI3K/AKT/mTOR activation mediated by IL-17A in osteoarthritis. *Aging (Albany NY)* 2020;12(20):20163-83. DOI: 10.18632/aging.103731

38. Xue JF, Shi ZM, Zou J, Li XL. Inhibition of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway promotes autophagy of articular chondrocytes and attenuates inflammatory response in rats with osteoarthritis. *Biomed Pharmacother* 2017;89:1252-61. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.01.130
39. Rybak-Wolf A, Stottmeister C, Glažar P, Jens M, Pino N, Giusti S, et al. Circular RNAs in the Mammalian Brain Are Highly Abundant, Conserved, and Dynamically Expressed. *Mol Cell* 2015;58(5):870-85. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.03.027
40. Zhang Y, Zhang XO, Chen T, Xiang JF, Yin QF, Xing YH, et al. Circular intronic long noncoding RNAs. *Mol Cell* 2013;51(6):792-806. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.08.017
41. Shao T, Pan YH, Xiong XD. Circular RNA: an important player with multiple facets to regulate its parental gene expression. *Mol Ther Nucleic Acids* 2020;23:369-76. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.11.008
42. Zhang MX, Wang JL, Mo CQ, Mao XP, Feng ZH, Li JY, et al. CircME1 promotes aerobic glycolysis and sunitinib resistance of clear cell renal cell carcinoma through cis-regulation of ME1. *Oncogene* 2022;41(33):3979-90. DOI: 10.1038/s41388-022-02386-8
43. Ho-Xuan H, Glažar P, Latini C, Heizler K, Haase J, Hett R, et al. Comprehensive analysis of translation from overexpressed circular RNAs reveals pervasive translation from linear transcripts. *Nucleic Acids Res* 2020;48(18):10368-82. DOI: 10.1093/nar/gkaa704
44. Ye F, Gao G, Zou Y, Zheng S, Zhang L, Ou X, et al. circFBXW7 Inhibits Malignant Progression by Sponging miR-197-3p and Encoding a 185-aa Protein in Triple-Negative Breast Cancer. *Mol Ther Nucleic Acids* 2019;18:88-98. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.07.023

45. Yang Y, Fan X, Mao M, Song X, Wu P, Zhang Y, et al. Extensive translation of circular RNAs driven by N⁶-methyladenosine. *Cell Res* 2017;27(5):626-41. DOI: 10.1038/cr.2017.31
46. Motta F, Barone E, Sica A, Selmi C. Inflammaging and Osteoarthritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2023;64(2):222-38. DOI: 10.1007/s12016-022-08941-1
47. Nedunchezhiyan U, Varughese I, Sun AR, Wu X, Crawford R, Prasadam I. Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis. *Front Immunol* 2022;13:907750. DOI: 10.3389/fimmu.2022.907750
48. Tang S, Nie X, Ruan J, Cao Y, Kang J, Ding C. El RNA circular circNFKB1 promueve la progresión de la osteoartritis mediante la interacción con la ENO1 y el mantenimiento de la señalización NF-κB. *Celta Muerte Dis* 2022;13(8):695. DOI: 10.1038/s41419-022-05148-2
49. Zhang Y, Lu R, Huang X, Yin E, Yang Y, Yi C, et al. Circular RNA MELK Promotes Chondrocyte Apoptosis and Inhibits Autophagy in Osteoarthritis by Regulating MYD88/NF-κB Signaling Axis through MicroRNA-497-5p. *Contrast Media Mol Imaging* 2022;2022:7614497. DOI: 10.1155/2022/7614497
50. Cheng S, Nie Z, Cao J, Peng H. Circ_0136474 promotes the progression of osteoarthritis by sponging mir-140-3p and upregulating MECP2. *J Mol Histol* 2023;54(1):1-12. DOI: 10.1007/s10735-022-10100-x
51. Jiao F, Gong Z. The Beneficial Roles of SIRT1 in Neuroinflammation-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2020;2020:6782872. DOI: 10.1155/2020/6782872
52. Qian L, Yu B, Chen T, Chen K, Ma Z, Wang Y, et al. El apoptosis inducido por IL-1 α , inflamación y degeneración de matriz extracelular en el modelo de celda de osteoartritis por miR-3619-

- 5p/SIRT1. *Int Immunopharmacol* 2022;112:109289. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109289
53. Huang Z, Ma W, Xiao J, Dai X, Ling W. CircRNA_0092516 regulates chondrocyte proliferation and apoptosis in osteoarthritis through the miR-337-3p/PTEN axis. *J Biochem* 2021;169(4):467-75. DOI: 10.1093/jb/mvaa119
54. Li G, Luo H, Ding Z, Liang H, Lai Z, Chen S, et al. Silencing of circ_0000205 mitigates interleukin-1 β -induced apoptosis and extracellular matrix degradation in chondrocytes via targeting miR-766-3p/ADAMTS5 axis. *Innate Immun* 2022;28(2):79-90. DOI: 10.1177/17534259221077078
55. Que W, Liu H, Yang Q. CircPRKCH modulates extracellular matrix formation and metabolism by regulating the miR-145/HGF axis in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2022;24(1):216. DOI: 10.1186/s13075-022-02893-9
56. He M, Jia Z, Wen Y, Chen X. Circ_0043947 contributes to interleukin 1 β -induced injury in chondrocytes by sponging miR-671-5p to up-regulate RTN3 expression in osteoarthritis pathology. *J Orthop Surg Res* 2022;17(1):177. DOI: 10.1186/s13018-022-02970-4
57. Wahafu P, Xu A, Zhao B, Tuo Y, Yang J. Circ_0005526 contributes to interleukin-1 β -induced chondrocyte injury in osteoarthritis via upregulating transcription factor 4 by interacting with miR-142-5p. *Bioengineered* 2022;13(4):8407-18. DOI: 10.1080/21655979.2022.2048773
58. Ouyang X, Ding Y, Yu L, Xin F, Yang X, Liu X, et al. Circ_SPG11 plays contributing effects on IL-1 β -induced chondrocyte apoptosis and ECM degradation via miR-665 inhibition-mediated GREM1 upregulation. *Clin Immunol* 2021;233:108889. DOI: 10.1016/j.clim.2021.108889

59. Ou L, Huang W, Zhang T, Xu D, Kong D, Meng Y. Circular RNA circ_0114876 regulates osteoarthritis through upregulating ADAM10 via targeting miR-1227-3p. *Transpl Immunol* 2023;77:101747. DOI: 10.1016/j.trim.2022.101747
60. Xie W, Jiang L, Huang X, You W, Sun W. Hsa_circ_0004662 Accelerates the Progression of Osteoarthritis *via* the microRNA-424-5p/VEGFA Axis. *Curr Mol Med* 2024;24(2):217-25. DOI: 10.2174/1566524023666221103161203
61. Lai X, Song Y, Tian J. CircCDK14 ameliorates interleukin-1 β -induced chondrocyte damage by the miR-1183/KLF5 pathway in osteoarthritis. *Autoimmunity* 2022;55(6):408-17. DOI: 10.1080/08916934.2022.2081843
62. Zhu J, Guo Y. Circ_0020093 Overexpression Alleviates Interleukin-1 Beta-induced Inflammation, Apoptosis and Extracellular Matrix Degradation in Human Chondrocytes by Targeting the miR-181a-5p/ERG Pathway. *Immunol Invest* 2022;51(6):1660-77. DOI: 10.1080/08820139.2021.2021938
63. Gao L, Wang X, Xiong J, Ma Y. Circular RNA from phosphodiesterase 4D can attenuate chondrocyte apoptosis and matrix degradation under OA milieu induced by IL-1 β via circPDE4D/miR-4306/SOX9 Cascade. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2022;44(5):682-92. DOI: 10.1080/08923973.2022.2077215
64. Shen L, Ji C, Lin J, Yang H. Regulation of circADAMTS6-miR-324-5p-PIK3R3 ceRNA pathway may be a novel mechanism of IL-1 β -induced osteoarthritic chondrocytes. *J Bone Miner Metab* 2022;40(3):389-401. DOI: 10.1007/s00774-021-01308-0

Tabla I. RNA circulares sobre regulados implicados en el desarrollo de OA en humanos

circRNA	Mecanismo	Efecto	Modelo	Referencia
circ_0008012	NFKB1	Degradación de condrocitos	Condrocitos humanos	(48)
circ_0009127	miR-497- 5p/MYD88/NF-κB	Inducción de apoptosis, inflamación y autofagia de condrocitos	Condrocitos humanos	(49)
circ_0136474	miR-766-3p/DNMT3A miR-140-3p/MECP2	Inducción de apoptosis y estrés oxidativo en condrocitos	CHON-001	(50)
circ_0022383	miR-3619-5p/SIRT1	Inhibición de apoptosis y degradación de la matriz extracelular	Condrocitos humanos	(51,52)
circ_0092516	miR-337-3p/PTEN	Diferenciación de condrocitos e inhibición de apoptosis	Condrocitos humanos	(53)
circ_0000205	miR-766-3p/ADAMS5	Reducción de la proliferación e inhibición de apoptosis	Condrocitos humanos	(54)
circ_0032131	miR-502-5p/ADAMTS5 miR-145/HGF/c-MET miR-140-3p/ADAM10	Inhibición de la proliferación y migración	Condrocitos humanos	(55)

circ_0043947	miR-671-5p/RTN3	Inducción de apoptosis y respuesta inflamatoria	Condrocitos humanos con daño inducido (IL-1 β).	(56)
circ_0005526	miR-142-5p/TCF4	Inducción de apoptosis, respuesta inflamatoria	Condrocitos humanos con OA	(57)
circ_SPG11	miR-337-3p/ADAMTS5 miR-665-3pGREM1	Inducción de apoptosis y degradación de la matriz extracelular	Condrocitos humanos con OA.	(58)

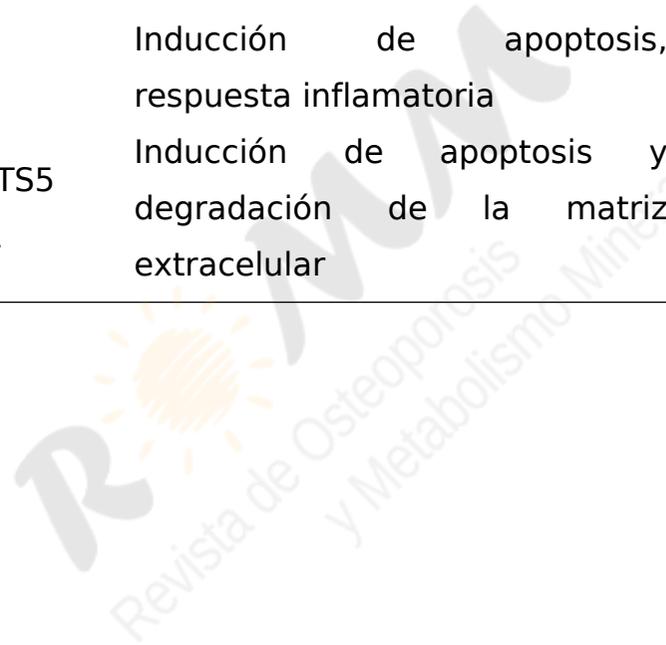
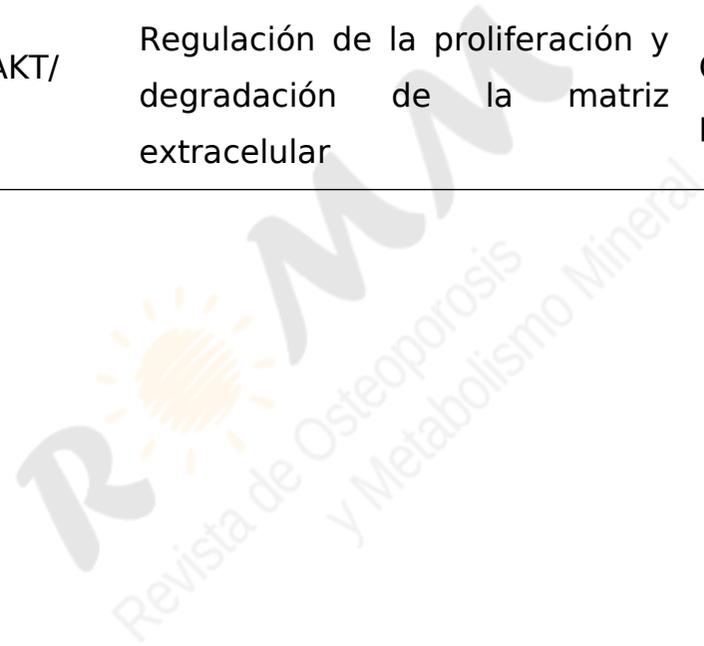


Tabla II. RNA circulares subregulados implicados en el desarrollo de OA en humanos

circRNA	Mecanismo	Efecto	Modelo	Referencia
circ_0114876	ADAM10 y miR-1227p	Regulación de proliferación y apoptosis	Condrocitos de pacientes con OA Condrocitos	(59)
circ_0004662	miR-424-5p/VGFA	Regulación de la proliferación e inhibición de la apoptosis	humanos con daño inducido por IL-1 β Condrocitos	(60)
circ_0001721 (circCDK14)	miR-1183/KLF5	Regulación de la proliferación e inhibición de la apoptosis	humanos con daño inducido por IL-1 β	(61)
circ_0020093	181a-5p/ERG	Regulación de apoptosis y degradación de la matriz extracelular	Condrocitos humanos con daño inducido	(62)

circPDE4D	miR-4306/SOX9	Regulación de apoptosis y degradación de la matriz extracelular	por IL-1 β Condrocitos humanos	(63)
circ_0072688 (circADAMTS 6)	miR-324-5p/PI3K/AKT/ mTOR	Regulación de la proliferación y degradación de la matriz extracelular	Condrocitos de pacientes con OA	(64)



Figuras

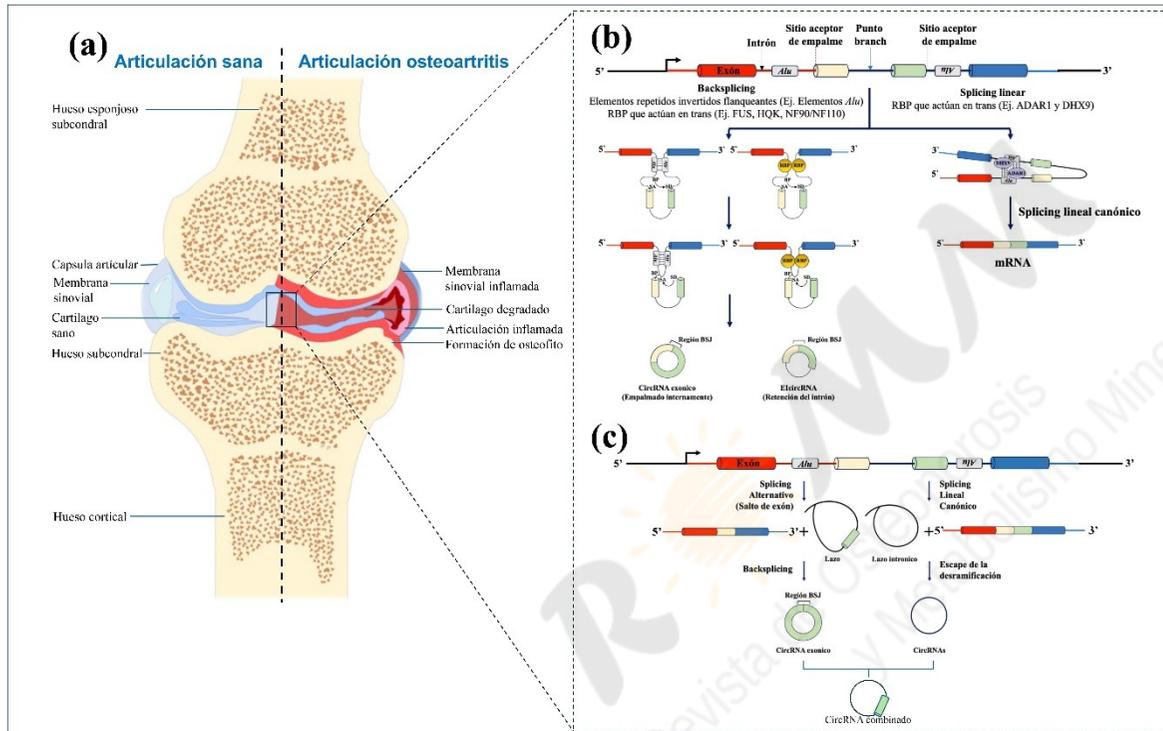
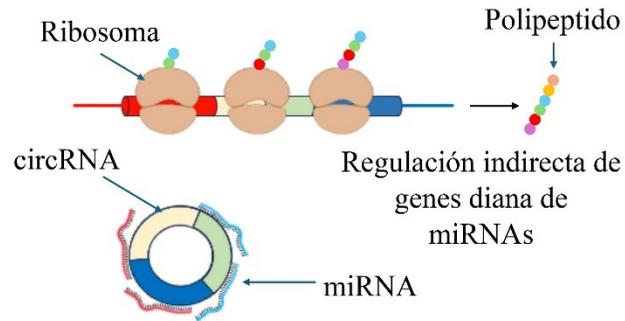


Figura 1. Estructura del cartílago y biogénesis de circRNA implicados en OA. A. Diferentes estímulos estresantes que pueden activar a los condrocitos, lo que conduce a la pérdida de estabilidad fenotípica y degradación de la matriz extracelular del cartílago. A la izquierda se muestran las estructuras que componen a una articulación sana, mientras que a la derecha se muestran las estructuras afectadas en una articulación con OA como la inflamación y degradación del cartílago. B. Se muestra la biogénesis de los circRNA, donde a la izquierda se encuentra el mecanismo del *backsplicing* y a la derecha el empalme lineal. El *backsplicing*

ocurre durante la transcripción de la mayoría de los genes humanos y se ve favorecido por intrones flanqueantes largos, elementos de repetición invertida (elementos Alu) y proteínas de unión al RNA (RBP) los cuales actúan en trans. La proteína de unión al RNA FUS, la proteína *quaking* (HQB1), NF90 y NF10 son productos proteicos del gen del factor de unión al potenciador de la interleucina que favorecen el *backsplicing*. Por otro lado, el empalme lineal canónico (derecha) se ve favorecido por los exones rodeados por intrones flanqueantes cortos y por intrones unidos por las RBP que actúan en trans, la adenosina desaminasa específica de RNA bicatenario (ADAR1) y la helicasa A de RNA dependiente de ATP (DHX9). Las proteínas RBP interrumpen el apareamiento de bases entre elementos repetidos invertidos, lo que permite que la maquinaria de empalme pueda generar un mRNA lineal. C. los circRNA pueden generarse a partir de intermediarios de empalme conocidos como precursores de lazo que se crean por un evento de omisión de exón durante el empalme lineal (izquierda) o a partir de precursores de lazo intrónicos que escapan del paso de desramificación del empalme lineal canónico (derecha).

(a)

Esponjas o señuelos de miRNAs



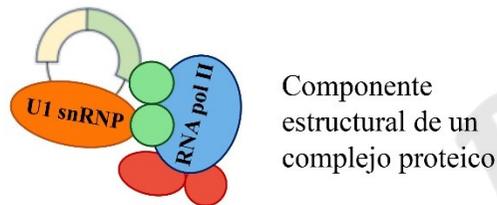
(b)

Esponjas o señuelos de proteínas



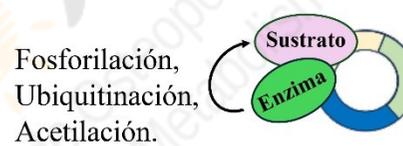
(c)

Potenciador de la función proteica



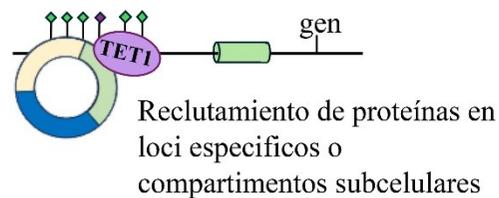
(d)

Andamiaje proteico



(e)

Reclutamiento de proteínas



(f)

Templados para la traducción

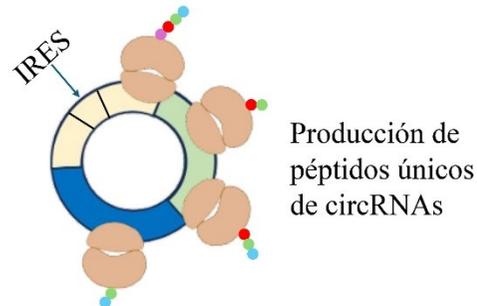




Figura 2. Mecanismos de las funciones de los circRNA. A. Los circRNA pueden funcionar como esponjas o señuelos de miRNA, manteniendo protegidos a los mRNA blancos de la degradación inducida por estas moléculas. B. Los circRNA contienen regiones de unión a RBP las cuales pueden funcionar como esponjas o señuelos de estas proteínas y regular directamente sus funciones. C. Los circRNA pueden interactuar con proteínas particulares y mejorar su función. La RNA polimerasa II contiene ribonucleoproteína nuclear pequeña U1 (snRNP). D. Algunos circRNA funcionan como andamios proteicos, facilitando la localización de enzimas (fosfatasas, acetilasas y ligasas de ubiquitina) y sus sustratos para influir en la cinética de la reacción. E. Los circRNA pueden reclutar proteínas específicas en ciertos *loci* o compartimentos subcelulares. Por ejemplo, el circRNA FLI1 (FECR1) recluta la metilcitosina dioxigenasa TET1 en la región promotora de su propio gen huésped. F. Los circRNA con elementos del sitio de entrada al ribosoma interno (IRES) y sitios AUG pueden traducirse en determinadas circunstancias, dando lugar a péptidos únicos.