

Revisión

FRAGMENTOS DE tARN Y CÁNCER DE TIROIDES

*Guillermo J. Juvenal¹

¹ Comisión Nacional de Energía Atómica, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; Argentina. Universidad Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 24 de junio de 2026

Revisión: 10 de agosto de 2026

Aceptado: 14 de septiembre de 2026

Palabras clave:

Epigenética

ARN no Codificantes

Fragmentos Derivados de tARN

Cáncer

Cáncer de Tiroides

RESUMEN

Los ARN de transferencia (tARN) han sido considerados tradicionalmente moléculas adaptadoras esenciales para la traducción proteica. Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado que los tARN pueden dar origen a una amplia variedad de pequeños ARN no codificantes denominados fragmentos derivados de tARN (*tARN-derived small ARNs*, tsARNs), los cuales participan activamente en la regulación de múltiples procesos celulares. Estos fragmentos incluyen diversas subclases, entre ellas los *tARN-derived fragments* (tRFs) y los *tARN halves* o tiARNs, capaces de modular la expresión génica mediante mecanismos que involucran el control de la traducción, la estabilidad de los ARN mensajeros, el *splicing* alternativo y la interacción con proteínas de unión a ARN.

La evidencia acumulada en los últimos años indica que los tsARNs desempeñan un papel relevante en la biología tumoral, participando en procesos como proliferación celular, apoptosis, transición epitelio-mesenquimal, invasión, metástasis, resistencia terapéutica y regulación del microambiente inmune. En el cáncer de tiroides, distintos tsARNs han mostrado patrones de expresión diferenciales entre tejido tumoral y tejido normal, asociándose con características clínico-patológicas, agresividad tumoral y pronóstico. Asimismo, estudios recientes han identificado mecanismos moleculares específicos, como el eje DNMT2–5'tiARN^{Gly}-GCC- hnRNPH1, involucrado en la progresión del carcinoma anaplásico de tiroides y potencialmente relacionado con fenómenos de inmunoevasión tumoral.

La presente revisión resume los conocimientos actuales sobre la biología de los tsARNs, sus mecanismos de acción y su participación en la fisiopatología del cáncer de tiroides. Además, se analizan sus potenciales aplicaciones como biomarcadores diagnósticos, pronósticos y predictivos, así como su posible utilización futura como blancos terapéuticos. Aunque gran parte de la evidencia disponible proviene aún de estudios preclínicos, los hallazgos recientes sugieren que los tsARNs constituyen una nueva forma de regulación génica con importantes implicancias para la comprensión y el manejo de las neoplasias tiroideas.

Key words:

Epigenetic
Non Coding RNAs
tRNA Derived Fragments
Cancer
Thyroid Cancer

ABSTRACT

Transfer RNAs (tRNAs) have traditionally been regarded as essential adaptor molecules involved in protein translation. However, growing evidence has demonstrated that tRNAs can give rise to a diverse group of small non-coding RNAs collectively known as tRNA-derived small RNAs (tsRNAs), which actively participate in the regulation of multiple cellular processes. These molecules comprise several subclasses, including tRNA-derived fragments (tRFs) and tRNA halves (tiRNAs), which can modulate gene expression through mechanisms involving translational control, messenger RNA stability, alternative splicing, and interactions with RNA-binding proteins.

Accumulating evidence indicates that tsRNAs play important roles in tumor biology by regulating cell proliferation, apoptosis, epithelial-mesenchymal transition, invasion, metastasis, therapeutic resistance, and immune microenvironment modulation. In thyroid cancer, several tsRNAs have been shown to display differential expression patterns between tumor and normal tissues and have been associated with clinicopathological characteristics, tumor aggressiveness, and patient outcomes. Recent studies have also identified specific molecular pathways, such as the DNMT2–5'tiRNAGly-GCC- hnRNPH1 axis, involved in the progression of anaplastic thyroid carcinoma and potentially linked to tumor immune evasion. This review summarizes the current knowledge regarding the biology of tsRNAs, their mechanisms of action, and their role in thyroid cancer pathogenesis. In addition, their potential applications as diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers, as well as their future use as therapeutic targets, are discussed. Although much of the available evidence remains preclinical, recent findings suggest that tsRNAs represent a novel layer of gene regulation with significant implications for understanding and managing thyroid neoplasms.

INTRODUCCIÓN

Por gen entendemos a una secuencia de ADN que da origen a un polipéptido o a un ARN funcional, aunque no hay una definición absoluta. En lo que respecta al genoma nuclear humano se estiman aproximadamente unos 21 000 genes codificantes (aquellos que originan polipéptidos) y entre 25 000 y 60 000 genes no codificantes, dependiendo de la definición; este número sigue siendo incierto, no por falta de datos sino por las diferencias en su interpretación.

Estos últimos se transcriben en ARNs también llamados no codificantes y son muy variados tales como: rARN (ARNs ribosomal), tARN (ARNs de transferencia), lncARN (ARN largo no codificante), miARN (microARN), circARN (ARNs circular), entre otros⁽¹⁾. Los más conocidos son los rARN y los tARN, que, si bien participan en el proceso de síntesis de proteínas, son considerados no codificantes.

La función del tARN es suministrar los aminoácidos al ribosoma para que éste lleve a cabo la síntesis de la proteína según la secuencia especificada de un ARN mensajero (mARN). Desde hace varias décadas se conocen fragmentos derivados de tARN, inicialmente considerados productos de degradación aleatoria sin función biológica. De hecho, estos fragmentos fueron detectados en sangre y orina de pacientes con cáncer hace aproximadamente 50 años⁽²⁾.

Más recientemente, en 2018, se analizaron pequeños ARNs en distintos fluidos corporales mediante ARN-seq. Este estudio mostró que los miARNs y los fragmentos derivados de tARN (tsARNs) constituyen la mayor parte de las lecturas en todos los fluidos analizados, aunque su proporción relativa varía

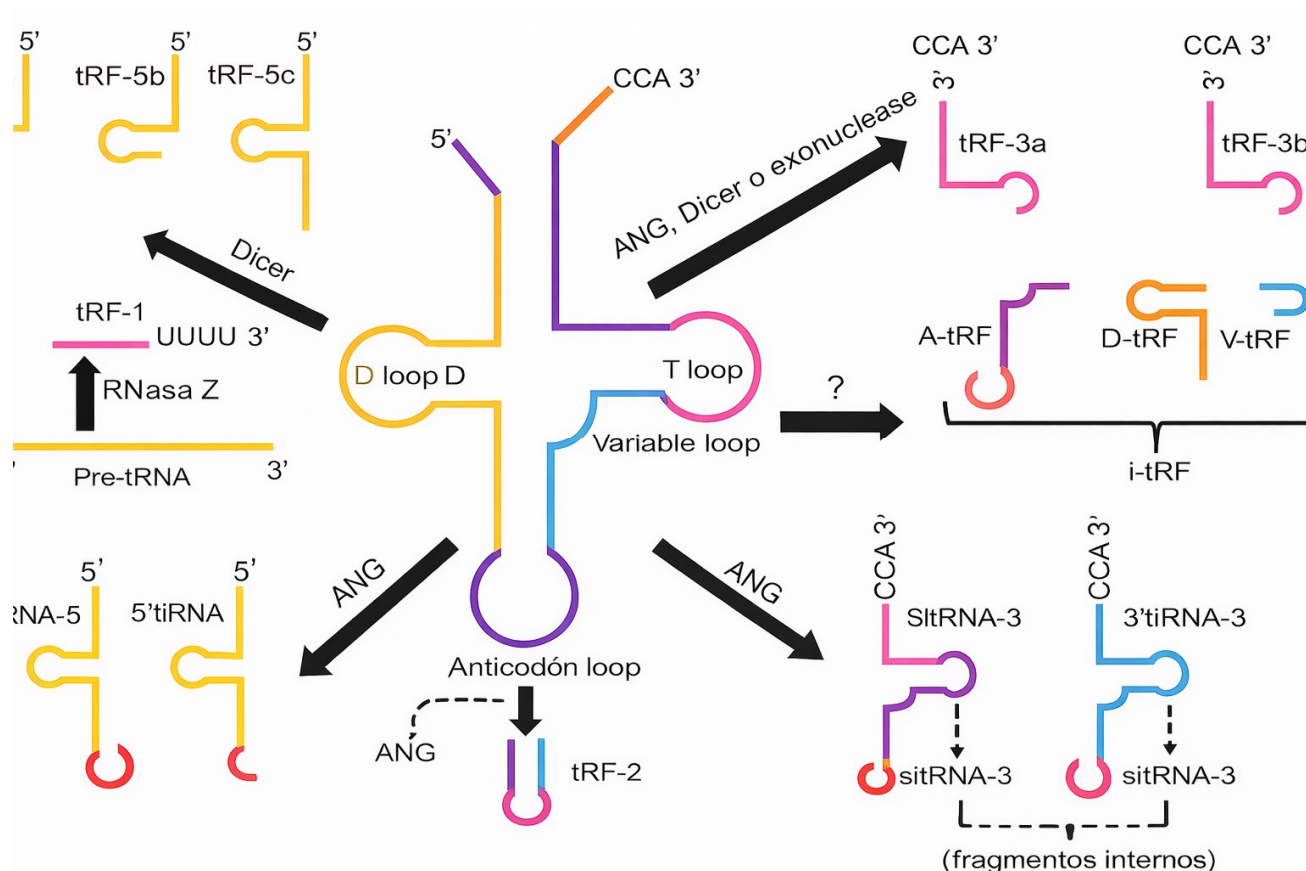
ampliamente: desde un predominio de miARNs en plasma hasta un predominio marcado de tsARNs en bilis y orina. Mientras que los niveles de miARN son bastante consistentes entre fluidos, las poblaciones de tsARNs presentan una gran variabilidad, indicando una composición específica para cada tipo de fluido⁽³⁾. En conjunto, estos resultados evidencian diferencias significativas en los perfiles de pequeños ARNs extracelulares y subrayan la diversidad y potencial relevancia biológica de los fragmentos derivados de tARN en distintos biofluidos.

Actualmente se reconoce que los tsARNs no son subproductos aleatorios de la degradación de tARN, sino que son ARN pequeños no codificantes generados de manera regulada. Los tARN ya de por sí son pequeños (75-90 nucleótidos) mientras que los tsARNs presentan tamaños variables, entre 15 y 40 nucleótidos (nt). Estos fragmentos están ampliamente distribuidos en múltiples especies y muestran conservación evolutiva.

En cuanto a su nomenclatura y clasificación no existe un consenso, pero básicamente se dividen principalmente en tRFs (fragmentos más cortos) y tiARNs (mitades de tARN), estos últimos generalmente de 30-40 nt. Los fragmentos generalmente se generan mediante la acción de ribonucleasas específicas, como Dicer, ELAC2/ARNsa Z y angiogenina, que escinden los tARN (ver Figura 1)⁽⁴⁾.

Los tRF-5 se producen por la escisión del extremo 5' en el brazo D, y los tRF-3 se producen por la escisión del extremo 3' en el brazo T. Las mitades de tARN se generan por la escisión de los tARN maduros en el brazo del anticodón mediante enzimas específicas (ribonucleasas).

Figura 1. Biogénesis y clasificación de los fragmentos derivados del ARNt (tRF).



Fuente de elaboración: Modificado de Xie Y, Yao L, Yu X, Ruan Y, Li Z, Guo J. Action mechanisms and research methods of tARN-derived small ARNs. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Jun 30;5(1):109. doi: 10.1038/s41392-020-00217-4

Funciones

En lo que respecta a sus funciones, no se ha definido un único mecanismo de acción para los tsARNs; estos pueden participar en una amplia gama de procesos celulares, incluyendo la regulación de la expresión génica, la respuesta al estrés celular, el control de la proliferación y diferenciación celular, la reparación del ADN y, de manera similar a los miARNs, el silenciamiento de la traducción del mRNA. En este sentido, es razonable considerar que, a través de estos mecanismos, los tsARNs podrían influir sobre múltiples rutas metabólicas celulares.

Respecto a su rol biológico, la mayoría de los estudios se han centrado en su participación en la tumorigénesis. En muchos casos, los tsARNs parecen actuar como moduladores finos de redes mitogénicas más que como iniciadores primarios (*drivers*). La regulación mediada por tsARNs ocurre a nivel transcripcional, postranscripcional y traduccional. Cabe destacar que no todos los tRFs presentan efectos pro-mitogénicos; algunos pueden desempeñar funciones como supresores tumorales, dependiendo del contexto celular. Entre las principales vías reguladas se encuentran PI3K/AKT/mTOR, MAPK/ERK y Wnt/ β -catenina, así como el control del ciclo celular mediante la regulación de ciclinas y quinasas dependientes de ciclinas. Asimismo, se ha descrito la regulación del protooncogén MYC⁽⁵⁾.

Cáncer de tiroides

El cáncer es un grupo de enfermedades caracterizadas por un crecimiento celular no controlado. Se da por mutaciones en tres grupos de genes: oncogenes, genes supresores de tumores y genes cuyos productos participan en la reparación del ADN (estos últimos suelen incluirse dentro del grupo de genes supresores de tumores a pesar de ser diferente el mecanismo de acción de las proteínas codificadas).

No obstante, el crecimiento descontrolado no es solo consecuencia de mutaciones en los genes anteriormente mencionados, sino que también intervienen otros mecanismos conocidos como epigenética⁽⁶⁾, entre los que se encuentran la participación de ARNs no codificantes⁽⁷⁾.

El carcinoma papilar de tiroides (CPT) representa aproximadamente el 85 % de los cánceres tiroideos; aunque el trasfondo genético del CPT está bien estudiado, el papel de los ARNs pequeños no codificantes, en particular los tsARNs, permanece aún poco explorado.

En este contexto, Shan y col. realizaron el primer catálogo sistemático de tsARNs en CPT, identificando 53 tRFs/tsARNs mediante ARN-seq de alto rendimiento en tejidos tumorales y normales. De estos, cuatro fueron validados por qPCR en líneas celulares y tejidos. Entre ellos, tRF-39 (tRF-39-

0VL8K87SIRMM12E2) mostró la mayor diferencia de expresión entre tejido tumoral y normal. Mediante análisis bioinformáticos de predicción de blancos y enriquecimiento funcional, los autores observaron que este fragmento se asocia a vías metabólicas y rutas relacionadas con cáncer. Si bien el estudio presenta limitaciones importantes, como el bajo tamaño muestral (4 pacientes), su carácter principalmente descriptivo y la ausencia de validación funcional, constituye un aporte relevante en un campo aún poco explorado en tiroides⁽⁸⁾.

Más recientemente comparando 511 muestras de tumores primarios de CPT y 59 muestras de tejido normal adyacente (TA) Do y col.⁽⁹⁾ identificaron múltiples tRFs desregulados en CPT. En particular, describieron que el AsnGTT 3'-tRF podría actuar como regulador postranscripcional y potencial biomarcador. El análisis de afinidad de unión reveló que este tRF presenta complementariedad suficiente para interactuar con transcritos de genes como *SLC26A4*, *SLC5A8*, *DIO2* y *TPO*, todos ellos involucrados en la diferenciación tiroidea y el metabolismo del iodo, y que se encuentran regulados negativamente en CPT⁽¹⁰⁾. Estos hallazgos respaldan su posible utilidad como biomarcador⁽⁹⁾.

Han y col., identificaron un aumento significativo de 5'tiARN-Gly de 33 nucleótidos (correspondiente a la mitad del tARN de glicina), entre otros, en muestras de 99 pacientes con CPT. Mediante secuenciación y validación por qRT-PCR y *Northern blot*, demostraron que 5'tiARN-Gly se encuentra significativamente sobreexpresado en tejidos tumorales en comparación con TA. Además, su expresión se correlaciona con características clínicas de mayor agresividad, como mayor tamaño tumoral y presencia de metástasis, lo que sugiere que 5'tiARN-Gly podría tener una función oncogénica y no solo ser un marcador pasivo⁽¹¹⁾.

Estudios funcionales en líneas celulares mostraron que la sobreexpresión de 5'tiARN-Gly incrementa la proliferación y migración celular, mientras que su inhibición reduce estos fenómenos, apoyando su participación en la progresión tumoral. A nivel del mecanismo, se ha demostrado que 5'tiARN-Gly interactúa directamente con RBM17, una proteína de unión a ARN que contiene un dominio UHM (U2AF homology motif), implicado en el ensamblaje del espliceosoma, el cual es un complejo molecular de ARN y proteínas encargado de eliminar intrones y unir los exones (*splicing*). Esta interacción promueve la translocación de RBM17 desde el citoplasma al núcleo y aumenta

su estabilidad proteica mediante la inhibición de su degradación dependiente del sistema ubiquitina/proteasoma. El RBM17 al unirse al espliceosoma provoca un *splicing* alternativo (El *splicing* alternativo es un proceso mediante el cual un mismo pre-mARN puede procesarse de distintas maneras para generar diferentes mARNs permitiendo que un mismo gen produzca varias proteínas distintas al incluir o excluir diferentes exones durante el *splicing*). En concordancia, niveles elevados de RBM17 se observan en tejidos de CPT con alta expresión de 5'tiARN-Gly, resultados que han sido confirmados *in vivo* en modelos murinos.

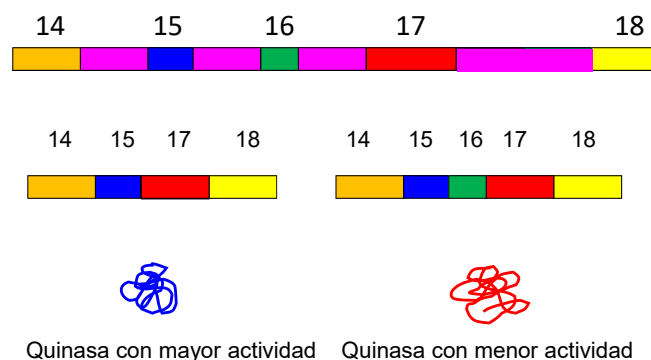
¿Cómo es que los niveles altos de de RBM17 favorece el CPT? la proteína provoca un *splicing* alternativo de *MAP4K4* (gen que codifica una quinasa reguladora de la vía MAPK, la cual regula la migración, adhesión celular e inflamación) promoviendo la exclusión del exón 16 del ARN precursor de mARN de la *MAP4K4*. Esto da lugar a una quinasa de menor peso molecular, debido a la exclusión de dicho exón, pero con mayor actividad enzimática, provocando mayor activación de vías de señalización que favorecen la proliferación y migración celular (Ver Figura 2). Consistentemente, la inhibición de 5'tiARN-Gly en modelos tumorales derivados de células de CPT reduce la expresión de RBM17 y enlentece la progresión tumoral.

En conclusión, 5'tiARN-Gly está sobreexpresado en CPT y puede actuar como oncogén. Lo hace uniéndose a RBM17, estabilizando esta proteína, cambiando su localización y promoviendo *splicing* alternativo de genes como *MAP4K4*, lo que conduce a mayor proliferación y migración celular (Ver Figura 3).

En 2022, Fu y col., analizaron cuatro pares de tejidos de CPT y TA mediante secuenciación de alto rendimiento, utilizando muestras obtenidas de 50 pacientes. Los autores identificaron un nuevo fragmento derivado del extremo 5' del tARN, denominado tRF-1:30-Gly-CCC-3 (tRF-30), cuya expresión se encontraba significativamente disminuida en tejidos tumorales en comparación con TA. tRF-30 no debe confundirse con el fragmento previamente descrito, correspondiente a una mitad de tARN. Estos resultados fueron posteriormente validados mediante qRT-PCR en treinta pares de tejidos tumorales y sus respectivos TA⁽¹²⁾.

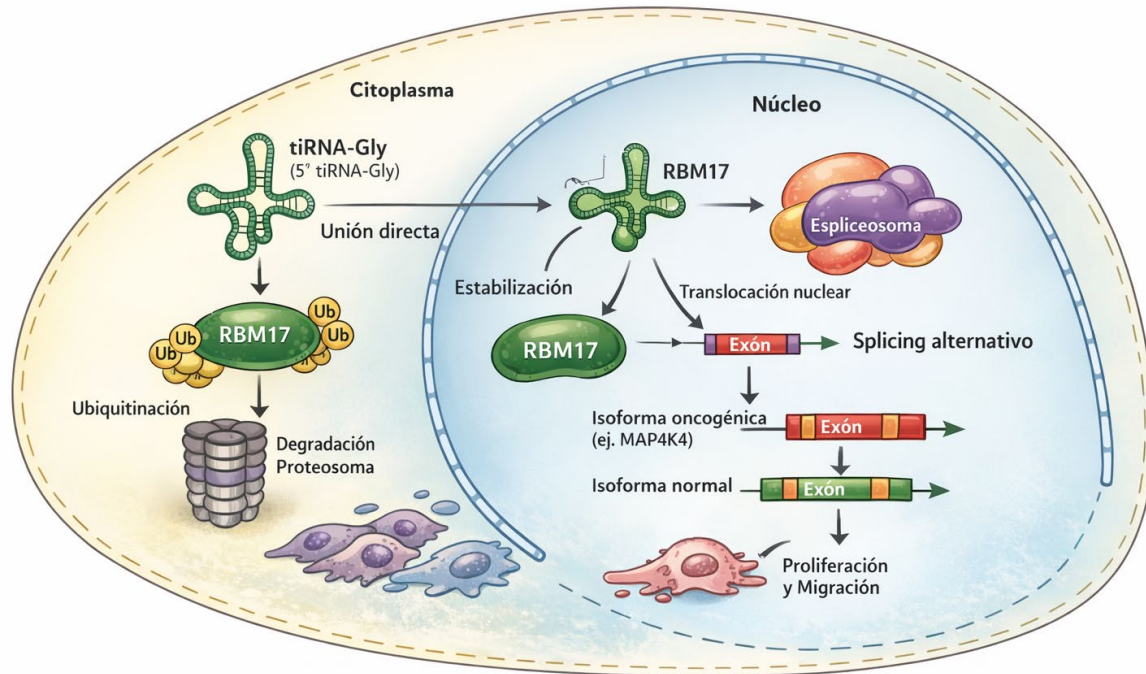
Ensayos de viabilidad celular mostraron que la sobreexpresión de tRF-30 redujo significativamente la proliferación de líneas celulares humanas de CPT (BCPAP y KTC1). Por el contrario, la inhibición de tRF-30 incrementó notablemente la viabilidad celular.

Figura 2. Remoción de exones intrones alternativos para *MAP4K4*.



Para una mayor simplicidad se muestran solo los exones del 14 al 18-

Figura 3. El 5' tiARN-Gly por un lado aumenta la proteína RBM17 y por el otro su translocación, lo que da lugar a un *splicing* alternativo de *MAP4K4* hacia una isoforma asociada a mayor actividad/efecto pro-tumoral, según lo demostrado en el trabajo original⁽¹¹⁾.



En modelos murinos implantados con células tumorales, transfectadas o no con tRF-30, los volúmenes y pesos tumorales disminuyeron significativamente en el grupo tRF-30 en comparación con el grupo control luego de cinco semanas de implantación.

En relación con su mecanismo de acción, ensayos de ARN *pull-down*, espectrometría de masas y *Western blot* demostraron que tRF-30 interactúa directamente con la enzima piruvato carboxilasa (PC), una enzima dependiente de biotina. Esta interacción produjo una marcada disminución de los niveles de proteína PC sin alterar los niveles de su mRNA, lo que sugiere un mecanismo de regulación postranscripcional probablemente asociado a degradación proteica.

La PC cataliza la carboxilación del piruvato a oxalacetato y se la ha relacionado con la reprogramación metabólica en múltiples modelos de cáncer mediante la reposición de los intermediarios del ciclo de Krebs⁽¹³⁾. De hecho, se ha observado que la expresión de PC se encuentra aumentada tanto en tejidos tumorales como en muestras obtenidas por aspiración con aguja fina de CPT con metástasis en ganglios linfáticos⁽¹⁴⁾.

En resumen, estos hallazgos demuestran que un fragmento de tARN puede actuar como supresor tumoral no regulando genes, sino uniéndose directamente a una enzima metabólica como PC, alterando el flujo del ciclo de Krebs y limitando el crecimiento tumoral (Ver Figura 4).

El fragmento tRF-18 derivado del tARN de serina también se encuentra involucrado en el CPT. Lu y col. observaron que este fragmento estaba aumentado en 35 de 41 pacientes con CPT en comparación con los tejidos normales adyacentes. Además, encontraron que tRF-18 presentaba niveles elevados en líneas

celulares de CPT respecto de líneas celulares tiroideas normales. En conjunto, estos resultados sugieren que tRF-18 se encuentra sobreexpresado tanto en tejidos tumorales como en células de CPT⁽¹⁵⁾.

En ensayos de conteo celular, la inhibición de tRF-18 en líneas celulares de CPT disminuyó la viabilidad celular. Por otra parte, el análisis mediante citometría de flujo demostró que la inhibición de tRF-18 incrementaba la tasa de apoptosis. A su vez, los análisis por *Western blot* revelaron un aumento en los niveles de la proteína proapoptótica BAX y una disminución de la proteína antiapoptótica BCL-2.

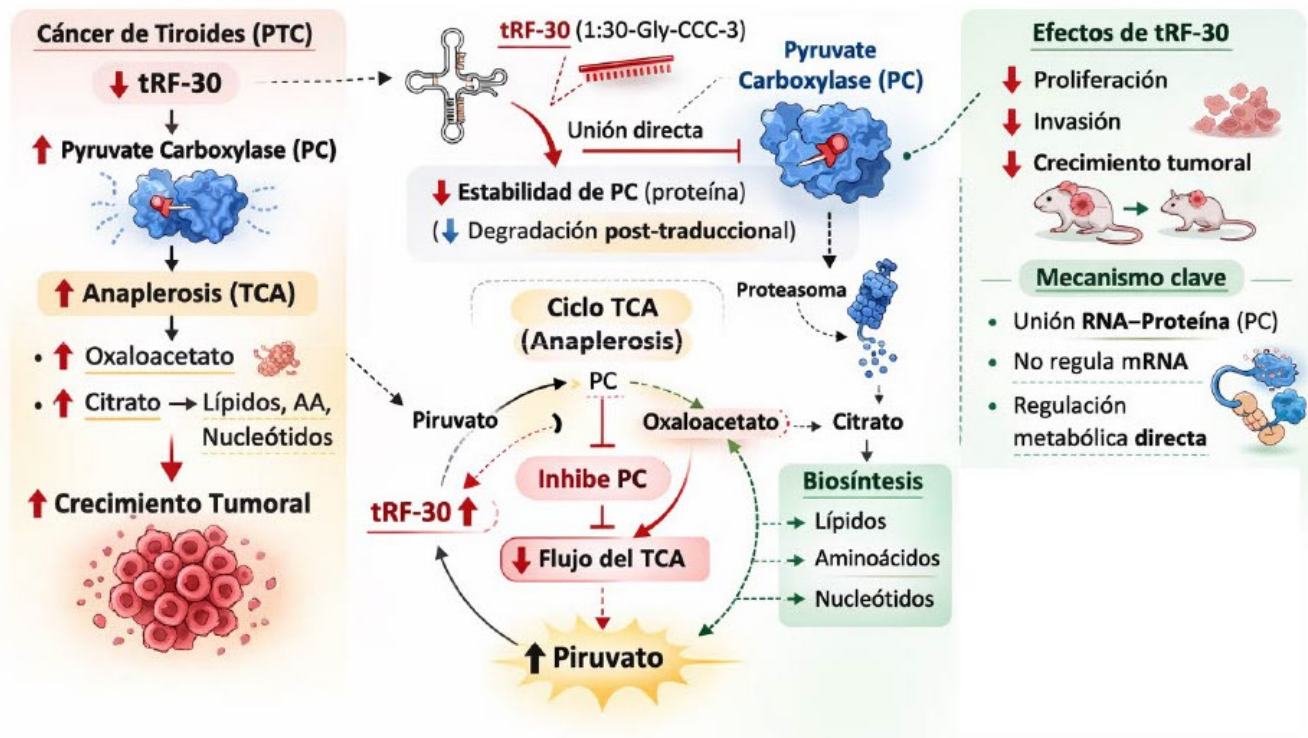
Mediante ensayos *in vivo*, se pudo observar que la inyección subcutánea, en ratones *nude*, de células TPC-1 transfectadas con un inhibidor de tRF-18 dio lugar al desarrollo de tumores de menor tamaño en comparación con el grupo control.

Tal como se mencionó previamente, los tRFs pueden actuar de manera similar a los miARNs, participando en el silenciamiento traduccional del mRNA, por lo tanto, los autores realizaron análisis bioinformáticos para identificar posibles genes blanco de tRF-18 y seleccionaron cinco candidatos principales para su posterior análisis. Entre ellos, *KIF1B* fue el único que mostró una disminución de expresión en tejidos de CPT, resultados que también fueron corroborados en líneas celulares. Como era de esperar, los niveles de la proteína KIF1B aumentaron tras la inhibición de tRF-18.

KIF1B pertenece a la familia de las kinesinas, proteínas involucradas en el transporte de mitocondrias y vesículas sinápticas a lo largo de los axones. Sin embargo, también se ha descrito su función como gen supresor tumoral en diversos tipos de cáncer⁽¹⁶⁾.

Los resultados obtenidos sugieren que tRF-18 inhibe la apoptosis

Figura 4. tRF-30 está disminuido en CPT. tRF-30 presenta efectos supresores del crecimiento tumoral en los modelos estudiados



celular mediante la represión de KIF1B. En los ensayos de conteo celular la viabilidad inhibida por el inhibidor de tRF-18 se recuperó mediante la inactivación de KIF1B.

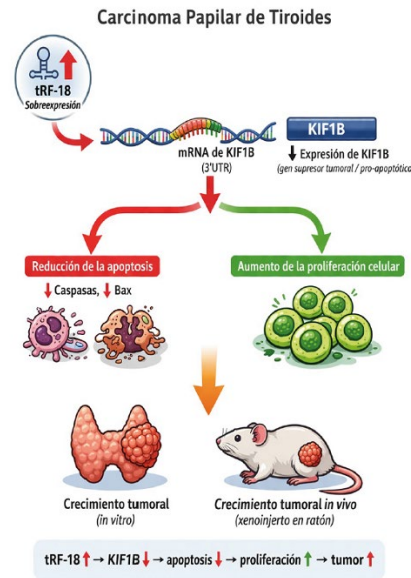
Se puede concluir por lo tanto que tRF-18 promueve la proliferación celular al actuar sobre la proteína proapoptótica KIF1B en el CPT (Ver Figura 5).

Los tARN, al igual que otros tipos de ARN, pueden sufrir una amplia variedad de modificaciones postranscripcionales⁽¹⁷⁾; hasta la fecha se han descrito más de 170, entre ellas múltiples modificaciones por metilación^(18,19,20). Diversos estudios han demostrado que estas modificaciones participan en el desarrollo y progresión de tumores tiroideos. Sin embargo, dado que estas modificaciones no constituyen el foco específico de esta revisión, no serán analizados en profundidad. No obstante, merece destacarse el trabajo de Zhou y col.⁽²¹⁾, quienes establecieron un vínculo entre la epitranscriptómica de los tARN y la progresión del carcinoma anaplásico de tiroides (CAT). Los autores observaron una disminución de DNMT2, una metiltransferasa de tARN, en muestras de CAT, lo que conduce a una menor metilación de tARN-Gly. Esta hipometilación favorece su fragmentación mediada por angiogenina y el consecuente aumento de 5'tiARN-Gly, los cuales se expresan en altos niveles en las células tumorales.

Adicionalmente, los autores observaron que una elevada expresión de DNMT2 se asociaba con una mayor supervivencia libre de progresión. Mediante el análisis de bases de datos públicas de expresión génica y la evaluación bioinformática del microambiente inmune tumoral, demostraron que la expresión de DNMT2 se correlacionaba negativamente con diversas poblaciones celulares inmunosupresoras, particularmente con

los linfocitos T reguladores (Tregs). Este hallazgo resulta de interés, ya que se ha descrito que los tumores tiroideos presentan una mayor infiltración de Tregs en comparación con el tejido tiroideo normal⁽²²⁾. Asimismo, demostraron que la disminución de la expresión de DNMT2 favorece la proliferación de células CAT, mientras que su sobreexpresión incrementa la sensibilidad a la doxorrubicina. Por otra parte, el análisis por *Western blot* de proteínas asociadas a la transición epitelio-mesenquimal (EMT) reveló que la inhibición de DNMT2 induce la activación de esta vía. Aunque los mecanismos involucrados no han sido completamente dilucidados, el trabajo identifica a hnRNPH1 como una proteína blanco de 5'tiARN-Gly y sugiere que la modulación del *splicing* dependiente de esta proteína podría contribuir a la activación de EMT y a la inmunoevasión tumoral, incluyendo la regulación de PD-L1 (ligando 1 de muerte programada), una importante molécula inmunoinhibidora. En consecuencia, las células tumorales pierden características epiteliales, como la adhesión celular, y adquieren un fenotipo mesenquimal caracterizado por una mayor capacidad migratoria, invasiva y metastásica. Finalmente, utilizando modelos *in vivo*, los autores demostraron que la sobreexpresión de DNMT2 inhibe el crecimiento tumoral en ratones atímicos y reduce significativamente la formación de metástasis pulmonares en un modelo experimental de CAT, reforzando su papel como potencial supresor tumoral.

En conclusión, este trabajo aporta evidencia de que DNMT2 desempeña un papel supresor en el carcinoma anaplásico de tiroides. La pérdida de su expresión favorece un fenotipo tumoral más agresivo, caracterizado por un aumento de la proliferación celular, la invasión, la capacidad metastásica y la

Figura 5. tRF-18 está aumentado en CPT. tRF-18 inhibe la apoptosis promoviendo la proliferación celular.**Figura 6.** Modelo propuesto de regulación epitranscriptómica mediada por *DNMT2* en cáncer tiroideo anaplásico. *DNMT2* estabiliza tARN-Gly-GCC mediante metilación m⁵C, limitando la generación oncogénica de 5'tiARN-Gly-GCC y suprimiendo programas de EMT, progresión tumoral e inmunosupresión.

DNMT2 inhibe la progresión del carcinoma anaplásico de tiroides mediante la disminución de la producción de 5'tiARN^{Gly-GCC}

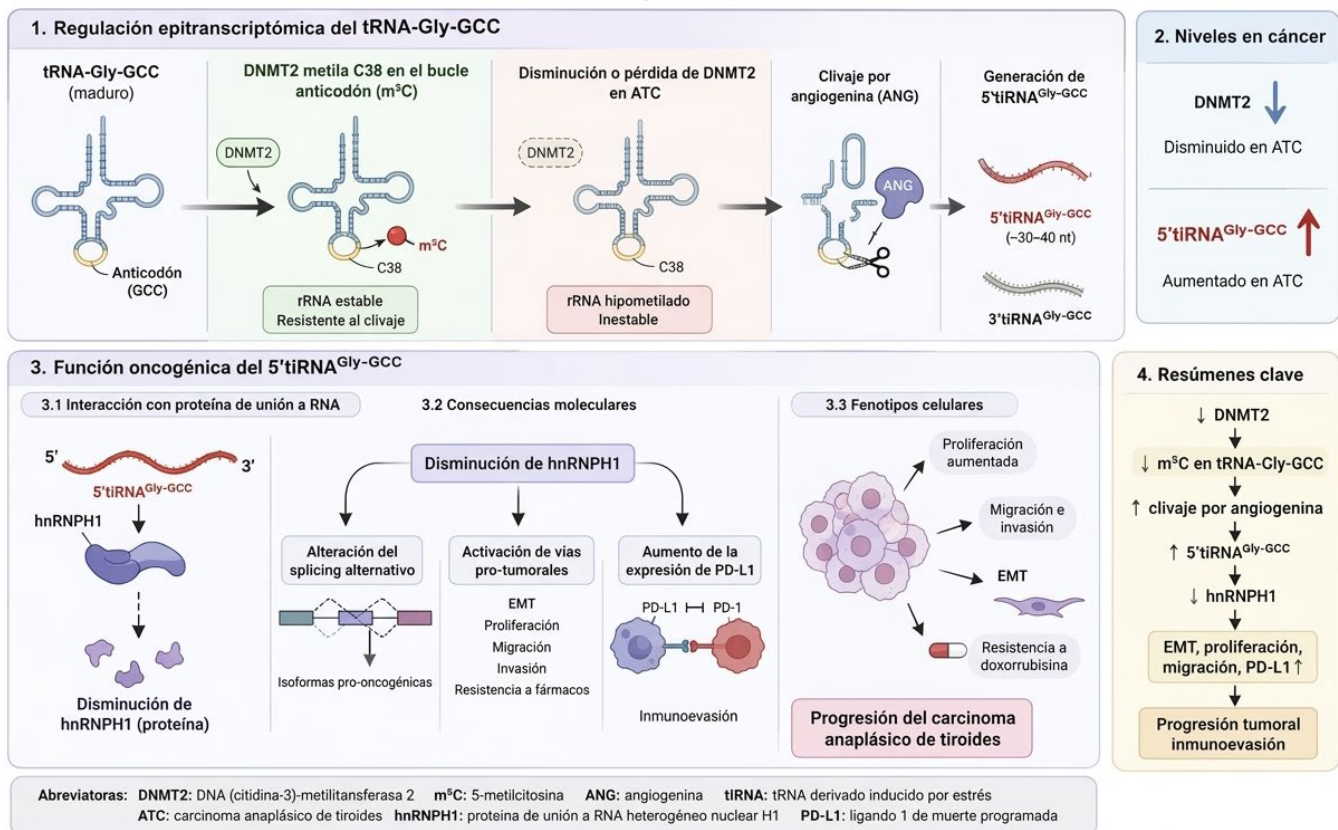
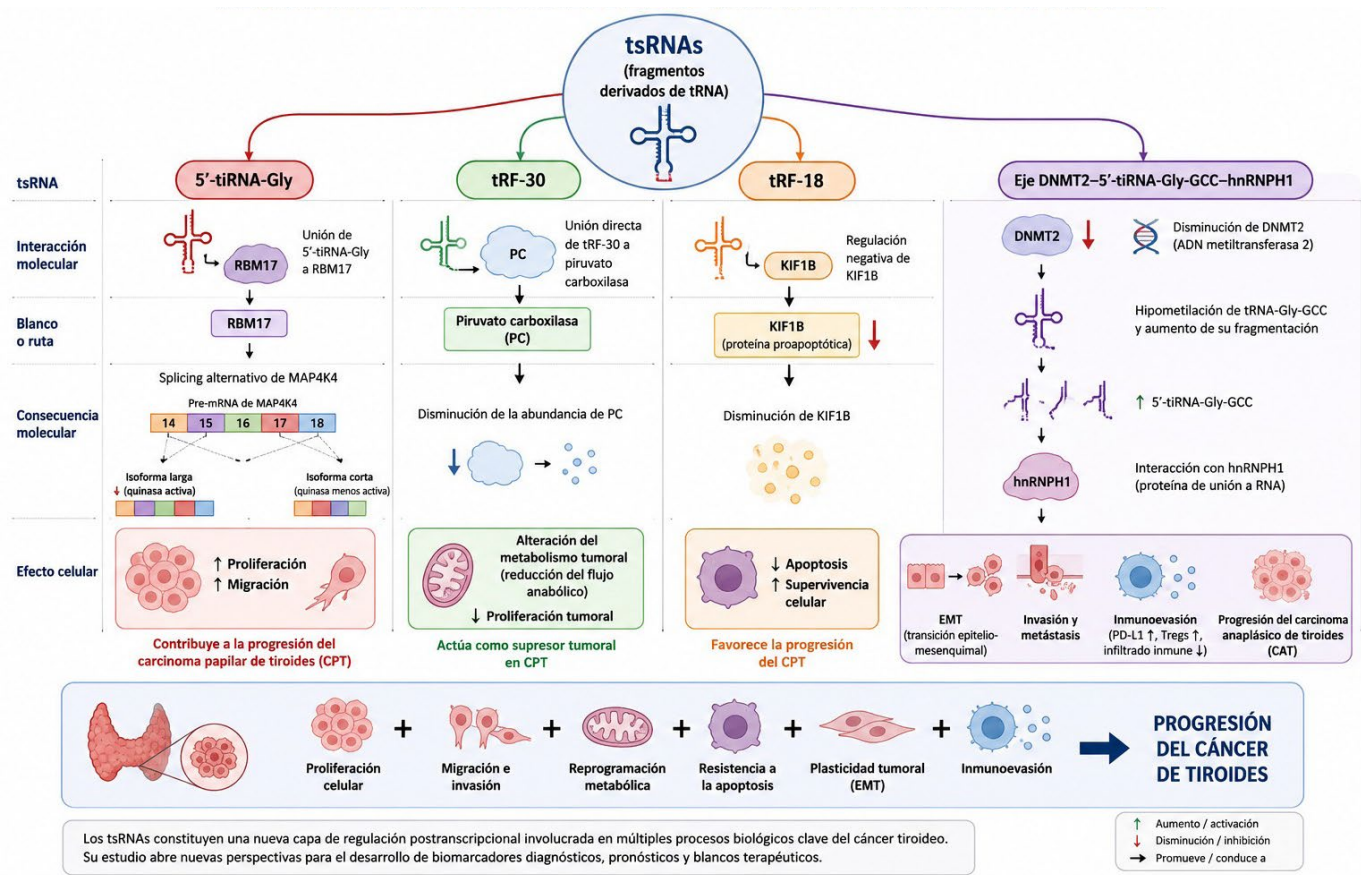


Tabla 1. Resumen de los trabajos analizados.

tsARN	Tipo Histológico	Expresión en Cáncer Tiroideo	Blanco molecular	Efecto
5'tiARN-Gly ⁽¹¹⁾	Papilar	↑	RBM17	Proliferación y migración
tRF-30 ⁽¹²⁾	Papilar	↓	PC	Supresor tumoral
tRF-18 ⁽¹⁵⁾	Papilar	↑	KIF1B	Inhibe apoptosis
5'tiARN-Gly ⁽²¹⁾	Anaplásico	↑	hnRNPH1	EMT e inmunidad

Figura 7. Mecanismos moleculares de los tsRNAs en cáncer de tiroides



resistencia a la quimioterapia. Asimismo, los tumores con baja expresión de *DNMT2* presentan una mayor infiltración de células inmunosupresoras, particularmente Tregs, lo que sugiere que la disminución de esta enzima podría contribuir al establecimiento de un microambiente tumoral inmunosupresor y favorecer los mecanismos de escape inmune. En este contexto, resulta de interés que, en pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides avanzado y opciones terapéuticas limitadas, el ensayo clínico multicéntrico de fase II GETNE-DUTHY haya demostrado beneficios clínicos significativos con la combinación de Durvalumab (inhibidor de PD-L1) y Tremelimumab (inhibidor de CTLA-4). El estudio, que buscó alternativas para enfermedades refractarias, logró una tasa de respuesta objetiva del 33% al bloquear simultáneamente dos puntos de control inmunitario. Esta inmunoterapia dual representa una opción prometedora para mejorar la supervivencia

en pacientes con opciones terapéuticas limitadas⁽²³⁾. En conjunto, estos resultados sugieren que el eje DNMT2–5'tiARN-Gly-GCC-hnRNPH1 no solo participa en la regulación de la proliferación y la plasticidad tumoral, sino también en la modulación del microambiente inmune, constituyéndose en una potencial fuente de biomarcadores y blancos terapéuticos para el tratamiento del carcinoma anaplásico de tiroides (Ver Figura 6).

CONCLUSIONES

Los fragmentos derivados de tARNs (tsARNs) se encuentran desregulados en diversas patologías, y el cáncer no constituye una excepción. En la presente revisión se resumen los estudios realizados en cáncer de tiroides. Si bien el número de trabajos publicados aún es limitado, los resultados obtenidos hasta el

momento sugieren un papel relevante de estas moléculas en el desarrollo y progresión tumoral. La bibliografía consultada abarca hasta julio de 2026.

A diferencia de los miARNs, y al igual que otros ARNs no codificantes como los circARNs y los lncARNs, los tsARNs presentan una gran diversidad de mecanismos de acción, tal como se evidencia en los estudios aquí descriptos. En este contexto, recientemente se desarrolló una metodología específica capaz de cuantificar simultáneamente la abundancia y las modificaciones presentes en moléculas de tARN en un único paso analítico⁽²⁴⁾.

En relación con su potencial aplicación diagnóstica, actualmente no existen tRFs aprobados ni incorporados en guías clínicas, lo que refleja un grado de desarrollo todavía inferior al alcanzado por los miARNs, cuyo estudio y validación clínica llevan más de 15 años de evolución. De hecho, en la actualidad existen paneles moleculares basados en miARNs utilizados en el diagnóstico del cáncer de tiroides. Entre ellos se destaca ThyraMIR v2, que suele emplearse en combinación con ThyGeNEXT, un panel que integra mutaciones en ADN (BRAF, RAS, RET, entre otras), fusiones génicas y perfiles de expresión de miARNs⁽²⁵⁾.

Por otra parte, mir-THYpe, desarrollado en Brasil, constituye un clasificador molecular destinado a nódulos tiroideos con citología indeterminada (Bethesda III y IV). Inicialmente, este test analizaba exclusivamente perfiles de miARNs, aunque posteriormente incorporó la detección de mutaciones como BRAF V600E y alteraciones en el promotor de TERT⁽²⁶⁾. Otro test basado en miARNs fue RosettaGX Reveal; sin embargo, en la actualidad su utilización ha quedado prácticamente relegada de la práctica clínica habitual.

En conjunto, estos antecedentes ponen de manifiesto la notable complejidad funcional de los tsARNs y destacan su potencial relevancia en la regulación de diversos procesos fisiológicos y patológicos, particularmente en el contexto tumoral. Sin embargo, aún persisten numerosos interrogantes acerca de sus mecanismos de acción específicos, sus blancos moleculares y su contribución precisa en distintos escenarios biológicos. Aunque estos mecanismos son complejos, su importancia radica en que alteraciones en estas vías pueden favorecer la progresión tumoral o generar biomarcadores detectables en sangre. En este sentido, resulta necesario continuar profundizando su estudio, tanto para comprender mejor su papel en la biología del cáncer como para evaluar su posible utilidad diagnóstica, pronóstica y terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Charidemou E, Papanecphytous C. Non-coding RNAs in cancer: decoding regulatory networks for liquid biopsy applications. *Genes (Basel)*. 2026;17(4):446. doi:10.3390/genes17040446.
2. Speer J, Gehrke CW, Kuo KC, Waalkes TP, Borek E. tRNA breakdown products as markers for cancer. *Cancer*. 1979;44(6):2120-2123. doi:10.1002/1097-0142(197912)44:6<2120::AID-CNCR2820440623>3.0.CO;2-6.
3. Godoy PM, Bhakta NR, Barczak AJ, Cakmak H, Fisher S, MacKenzie TC, et al. Large differences in small RNA composition between human biofluids. *Cell Rep*. 2018;25(5):1346-1358. doi:10.1016/j.celrep.2018.10.014.
4. Xie Y, Yao L, Yu X, Ruan Y, Li Z, Guo J. Action mechanisms and research methods of tRNA-derived small RNAs. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):109. doi:10.1038/s41392-020-00217-4.
5. Fang B, Wang K, Li Y, Li B, Chen X, Wang K, et al. Understanding tsRNAs: from classification to disease mechanisms. *iScience*. 2025;28(6):112614. doi:10.1016/j.isci.2025.112614.
6. Juvenal GJ. Epigenética: vieja palabra, nuevos conceptos. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2014;51(2):66-74. [Disponible en: <http://hdl.handle.net/11336/35801>]. [Último acceso: 15/09/2026]
7. Pallante P, Battista S, Juvenal GJ, Fusco A. Desregulación de la expresión de microARNs en el carcinoma papilar de tiroides. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2014;51(4):205-212. [Disponible en: <https://nuclea.cnea.gov.ar/bitstreams/1fe2167f-f23e-4c1a-9c5b-46b151a7fac0/download>] [Último acceso: 15/09/2026]
8. Shan S, Wang Y, Zhu C. A comprehensive expression profile of tRNA-derived fragments in papillary thyroid cancer. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(3):e23664. doi:10.1002/jcla.23664.
9. Do AN, Magesh S, Uzelac M, Chen T, Li WT, Bouvet M, et al. Computational analysis suggests that AsnGTT 3'-tRNA-derived fragments are potential biomarkers in papillary thyroid carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2024;25(19):10631. doi:10.3390/ijms251910631.
10. Zane M, Agostini M, Enzo MV, Casal Ide E, Del Bianco P, Torresan F, et al. Circulating cell-free DNA, SLC5A8 and SLC26A4 hypermethylation, BRAF(V600E): a non-invasive tool panel for early detection of thyroid cancer. *Biomed Pharmacother*. 2013;67(8):723-730. doi:10.1016/j.biopha.2013.06.007.
11. Han L, Lai H, Yang Y, Hu J, Li Z, Ma B, et al. A 5'-tRNA halve, tRNA-Gly promotes cell proliferation and migration via binding to RBM17 and inducing alternative splicing in papillary thyroid cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021;40(1):222. doi:10.1186/s13046-021-02024-3.
12. Fu B, Lou Y, Lu X, Wu Z, Ni J, Jin C, et al. tRF-1:30-Gly-CCC-3 inhibits thyroid cancer via binding to PC and modulating metabolic reprogramming. *Life Sci Alliance*. 2024;7(3):e202302285. doi:10.26508/lsa.202302285.
13. Sheng Y, Chen Y, Zeng Z, Wu W, Wang J, Ma Y, et al. Identification of pyruvate carboxylase as the cellular target of natural bibenzyls with potent anticancer activity against hepatocellular carcinoma via metabolic reprogramming. *J Med Chem*. 2022;65(1):460-484. doi:10.1021/acs.jmedchem.1c01605.

14. Liu C, Zhang L, Liu Y, Zhao Q, Pan Y, Zhang Y. Value of pyruvate carboxylase in thyroid fine-needle aspiration wash-out fluid for predicting papillary thyroid cancer lymph node metastasis. *Front Oncol.* 2021;11:643416. doi:10.3389/fonc.2021.643416.
15. Lu X, Wu W, Sun D, Sang J. tRNA-derived fragment tRF-18 facilitates cell proliferation and inhibits cell apoptosis via modulating KIF1B in papillary thyroid carcinoma. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2022;32(5):21-31. doi:10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2022040682.
16. Ando K, Yokochi T, Mukai A, Wei G, Li Y, Kramer S, *et al.* Tumor suppressor KIF1B β regulates mitochondrial apoptosis in collaboration with YME1L1. *Mol Carcinog.* 2019;58(7):1134-1144. doi:10.1002/mc.22997.
17. Artika IM, Arianti R, Demény MÁ, Kristóf E. RNA modifications and their role in gene expression. *Front Mol Biosci.* 2025;12:1537861. doi:10.3389/fmolb.2025.1537861.
18. Ding Y, Feng Z, Chen G, Liu Y, Zhu Y, Cao K. TRMT6/TRMT61A-mediated tRNA m1A modification enhances protein translation and activates the IRE1 α -XBP1s pathway to promote anaplastic thyroid cancer progression. *Cell Mol Biol Lett.* 2026;31(1):33. doi:10.1186/s11658-026-00863-6.
19. Li P, Wang W, Zhou R, Ding Y, Li X. The m5C methyltransferase NSUN2 promotes codon-dependent oncogenic translation by stabilising tRNA in anaplastic thyroid cancer. *Clin Transl Med.* 2023;13(11):e1466. doi:10.1002/ctm2.1466.
20. Li W, Xie R, Chen H, Lin J, Zhong M, Zhang J, *et al.* METTL1-mediated m7G tRNA modification drives papillary thyroid cancer progression and metastasis by regulating the codon-specific translation of TNF- α . *Cell Death Dis.* 2025;16(1):378. doi:10.1038/s41419-025-07716-8.
21. Zhou R, Li B, Cao M, Wu Z, Xia F, Li X. DNMT2 inhibits anaplastic thyroid cancer progression by downregulating 5'tiRNA(Gly-GCC) production. *Cell Death Dis.* 2026;17(1):240. doi:10.1038/s41419-026-08488-5.
22. Zheng X, Sun R, Wei T. Immune microenvironment in papillary thyroid carcinoma: roles of immune cells and checkpoints in disease progression and therapeutic implications. *Front Immunol.* 2024;15:1438235. doi:10.3389/fimmu.2024.1438235.
23. Capdevila J, HeARNdo J, Molina-Cerillo J, Plana Serrahima M, Taberna Sanz M, Castelo B, *et al.* Durvalumab plus tremelimumab for the treatment of patients with progressive, refractory advanced thyroid carcinoma: the phase II GETNE-DUTHY trial. *Nat Commun.* 2026;17(1):4891. doi:10.1038/s41467-026-71155-y.
24. Lucas MC, Pryszcz LP, Medina R, Milenkovic I, Camacho N, Marchand V, *et al.* Quantitative analysis of tRNA abundance and modifications by nanopore RNA sequencing. *Nat Biotechnol.* 2024;42(1):72-86. doi:10.1038/s41587-023-01743-6.
25. Tumati A, Egan CE, Lee-Saxton YJ, Marshall TE, Lee J, Jain K, *et al.* Clinical utility of a microRNA classifier in cytologically indeterminate thyroid nodules with RAS mutations: a multi-institutional study. *Surgery.* 2024;175(1):234-240. doi:10.1016/j.surg.2023.07.042.
26. Gregorio AARNut Lima E, Silveira Marcello K, Viana A, Knabben Ortellado D, Philippi de Los Santos G, Aust JR, *et al.* ExteRNAI validation of a microRNA thyroid classifier: a real-world prospective study. *Eur Thyroid J.* 2025;14(6):e250105. doi:10.1530/ETJ-25-0105.