

ANÁLISIS DE microRNAs CIRCULANTES EN PLASMA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Data de aceite: 02/09/2024

Martha Eugenia Ruiz Tachiquín

Instituto Mexicano del Seguro Social,
Unidad de Investigación Médica en
Enfermedades Oncológicas, Ciudad de
México, México
ORCID: 0000-0003-3407-1467

Hilda Alicia Valdez Salazar

Instituto Mexicano del Seguro Social,
Unidad de Investigación Médica en
Enfermedades Infecciosas y Parasitarias,
Ciudad de México, México
ORCID: 0000-0002-0161-4376

Violeta Larios Serrato

Instituto Politécnico Nacional, Escuela
Nacional de Ciencias Biológicas,
Departamento de Bioquímica, Ciudad de
México, México
ORCID: 0000-0003-0052-4376

Brian Alexander Cruz Ramírez

Instituto Mexicano del Seguro Social,
Unidad de Investigación Médica en
Enfermedades Oncológicas, Ciudad de
México, México
ORCID: 0000-0001-6876-1330

Irma Dávila Jaramillo

Instituto Mexicano del Seguro Social,
Unidad de Investigación Médica en
Enfermedades Oncológicas, Ciudad de
México, México
ORCID: 0000-0002-0986-8725

RESUMEN: El cáncer de mama (CaMa) es un conjunto de enfermedades genéticas con un alto grado de complejidad molecular y celular causantes del tumor maligno que más afecta a las mujeres en el mundo. A pesar de las medidas de salud que se llevan a cabo para combatirlo, la incidencia y mortalidad de esta neoplasia continúan en aumento. El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es un subtipo molecular heterogéneo de CaMa, que se caracteriza por ser negativo a receptores de estrógeno (ER), progesterona (PR) y factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Éste representa aproximadamente el 15% de casos de CaMa a nivel global y muestra comportamientos agresivos con opciones terapéuticas limitadas y pronóstico pobre. Por lo que, se llevan a cabo investigaciones para encontrar marcadores de diagnóstico y pronóstico oportunos y precisos. La aparición de los microRNAs (miRNAs) ha propiciado nuevos acercamientos para entender la biología del cáncer. Los miRNAs son moléculas pequeñas de RNA no codificante, capaces de regular a los RNA mensajeros (mRNAs), que además de estar presentes en tejidos, se encuentran en fluidos corporales como la sangre. Una serie de estudios ha demostrado que,

los miRNAs participan en la regulación de la carcinogénesis, es decir, en la formación de tumores y procesos de progresión del cáncer como lo son la metástasis, la proliferación y la diferenciación celular, entre otros.

PALABRAS CLAVES: cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, microRNAs, RNA, RNA no codificante.

ANALYSIS OF CIRCULATING microRNAs IN PLASMA OF CANCER PATIENTS WITH TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

ABSTRACT: Breast cancer (BC) is a group of genetic disorders characterized by a high level of molecular and cellular complexity that causes malignant tumors, affecting the majority of women in the World. Despite the health measures taken to control it, the incidence and mortality of this malignancy are still on the rise. Triple-negative breast cancer (TNBC) is a heterogeneous molecular subtype of breast cancer that is characterized by being negative for estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and human epidermal growth factor (HER2). It represents about 15% of BC worldwide and shows aggressive patterns with limited therapeutic options and a poor prognosis. For this reason, research is being carried out to find early and accurate diagnostic and prognostic markers. The discovery of microRNAs (miRNAs) has led to new approaches to understanding cancer biology. miRNAs are stable molecules capable of controlling messenger RNAs (mRNAs), which, besides being present in tissues, are also found in body fluids such as blood. A series of studies have shown that miRNAs regulate of carcinogenesis, which means tumors formation and cancer progression mechanisms such as metastasis, among others.

KEYWORDS: breast cancer, triple negative breast cancer, microRNAs, RNA, non-coding RNA

INTRODUCCIÓN

Cáncer

El cáncer es el resultado de un complejo proceso que inicia con la acumulación de alteraciones moleculares y celulares, las que generan pérdida de la homeostasis y propician su progresión. Los cambios genómicos darán origen a la proliferación de células cancerosas, invasión y metástasis. En el cáncer se ven afectadas muchas vías de señalización y metabólicas en las que intervienen genes codificantes y secuencias no codificantes (Visone & Croce, 2009). Los cambios genéticos que causan cáncer pueden tener un origen diverso, por ejemplo, se pueden heredar de los padres, producirse como resultado de errores biológicos que ocurren en la división celular o por el daño al DNA causado por exposiciones ambientales como sustancias químicas, por ejemplo, el humo de tabaco, la radiación ultravioleta, entre otros.

Cáncer de mama

En el mundo, cada año se producen 666,103 defunciones por CaMa, siendo entre los tumores malignos, la principal causa de muerte en las mujeres (Globocan, 2022; consultado 24 de julio de 2024). También, esta tendencia se observa en nuestro país, en 2022 se registraron 847,716 defunciones: 89,574 fueron causadas por tumores malignos, y de éstas 7,888 fueron por CaMa.

El Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en 2020 reportó con base a la edad, que el 13% de las mujeres que mueren por CaMa tienen entre 30 y 44 años, y más de la tercera parte (38%) están en un rango entre 45 a 59 años; la mayoría (48%) fallece después de los 59 años. A nivel nacional, la tasa de mortalidad por CaMa es de 17.19 defunciones por cada 100,000 mujeres de 20 años o más. Las entidades con las menores tasas (de 9.29 a 13.64) son Quintana Roo, Chiapas, Oaxaca, Yucatán, Campeche, Colima, Guerrero, Morelos, Hidalgo, Tabasco. En el siguiente estrato (de 13.65 a 18) se encuentran Tlaxcala, Puebla, Estado de México, San Luis Potosí, Veracruz, Michoacán, Guanajuato, Durango y Zacatecas; le sigue el estrato de 18.01 a 22.35: Querétaro, Coahuila, Sinaloa, Sonora, Jalisco, Nuevo León, Aguascalientes, Tamaulipas y Nayarit. Las mayores tasas (de 22.36 a 26.71) se encuentran en Chihuahua, Ciudad de México y Baja California Sur. Así, México se ubica en un nivel intermedio, en lo que se refiere a tasas de incidencia comparadas con las globales. Como ilustran los datos descritos anteriormente, el CaMa es un problema de salud cada vez más preocupante, por la tendencia ascendente en su incidencia y mortalidad, condicionadas por el envejecimiento de la población, el aumento en la prevalencia de los factores de riesgo y la falta de un programa nacional de detección oportuna y tratamiento integral (Consultado en línea en noviembre del 2020 desde el enlace <https://www.gob.mx/salud/cnegsr> del Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, 2016).

A continuación, se presentan un conjunto de figuras publicadas por el *Global Cancer Observatory* (Globocan) en donde se representa gráficamente la incidencia y la mortalidad de distintos tipos de cáncer, destacando al CaMa en la figura 1, como el cáncer con mayor incidencia en México y a su vez, como uno de los de mayor incidencia a nivel mundial.

Most common site per country, Absolute numbers, Incidence, Both sexes, in 2022 (excl. NMSC)

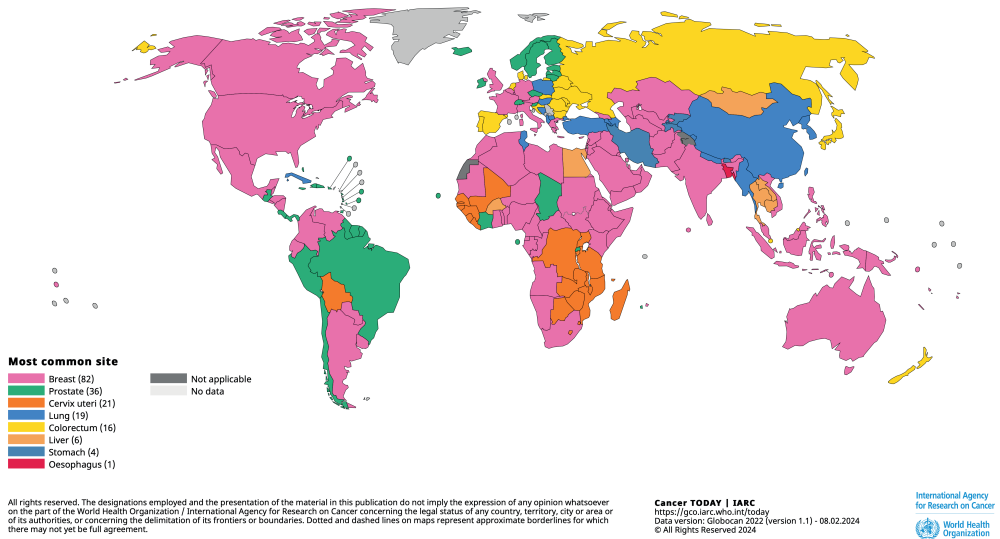


Figura 1. Cánceres de mayor incidencia por país a nivel mundial. El CaMa representado por el color rosa, número estimado de nuevos casos en 2022, ambos sexos, todas las edades. Globocan 2022.

Dicho valor coincide en la figura 2 en donde se destaca el CaMa como el de mayor incidencia en mujeres en Latinoamérica.

Most common site per country, Absolute numbers, Incidence, Females, in 2022

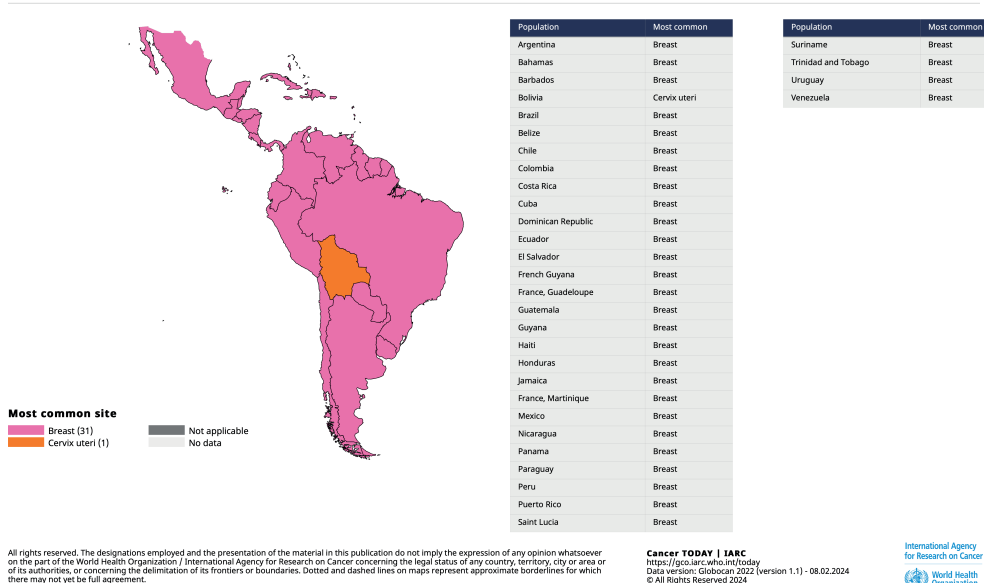


Figura 2. Cánceres de mayor incidencia por país en Latinoamérica. El CaMa representado por el color rosa, número estimado de nuevos casos en 2022, mujeres, todas las edades. Globocan 2022.

En cuanto a mortalidad se refiere, se aprecia en la figura 3 que a nivel global el cáncer de pulmón es el de la mayor tasa de mortalidad en diversos países.

Most common site per country, Absolute numbers, Mortality, Both sexes, in 2022

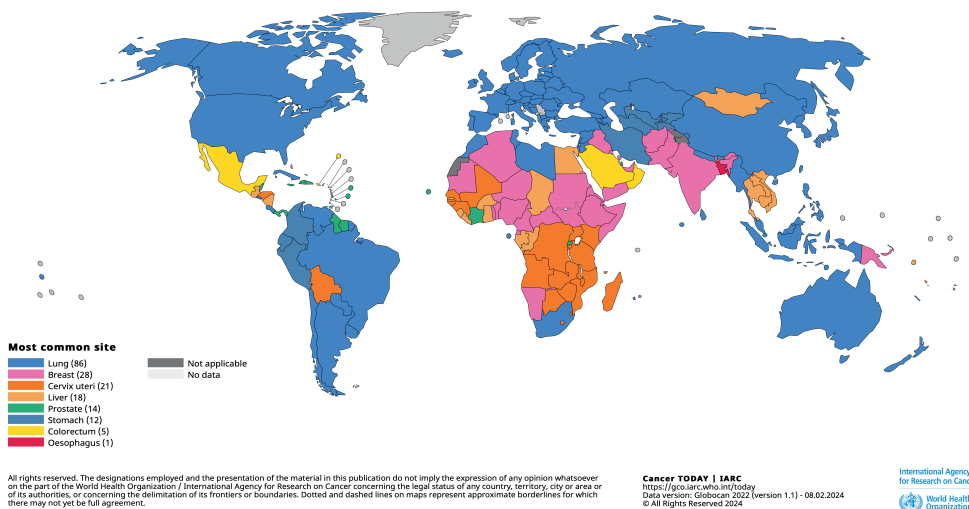


Figura 3. Número estimado de muertes por cáncer en 2022 a nivel mundial, ambos sexos, todas las edades. El cáncer de pulmón es el de mayor número de muertes. Globocan 2022.

Abordando ahora el índice de mortalidad de diversos tipos de cáncer en pacientes femeninos en Latinoamérica, se observa en la figura 4 que en gran parte del territorio latinoamericano las defunciones por CaMa son las más numerosas.

Most common site per country, Absolute numbers, Mortality, Females, in 2022

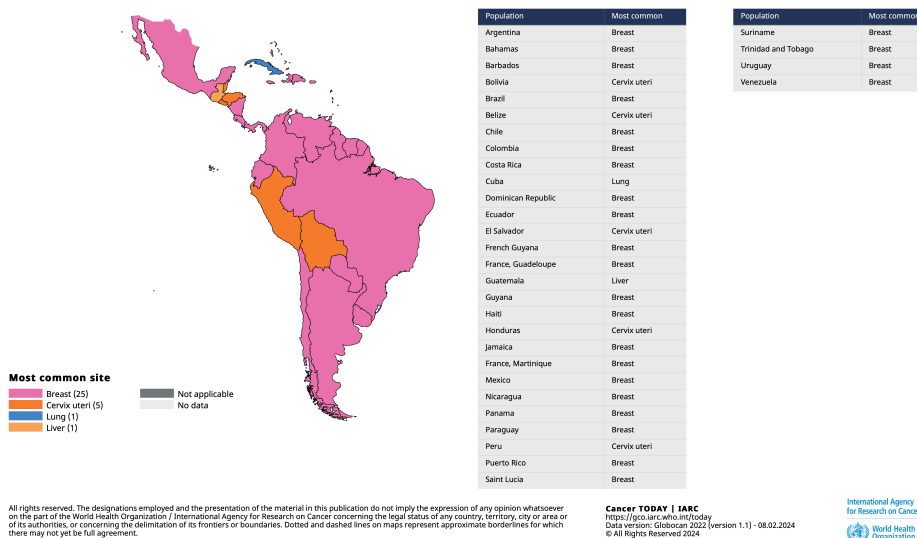


Figura 4. Número estimado de muertes por cáncer en 2022 por país en Latinoamérica. El CaMa representado por el color rosa, mujeres, todas las edades. Globocan 2022.

Dicho comportamiento indica una tendencia al aumento a futuro, en cuanto a incidencia de casos y, en consecuencia, a mortalidad, lo cual se observa en la figura 5.

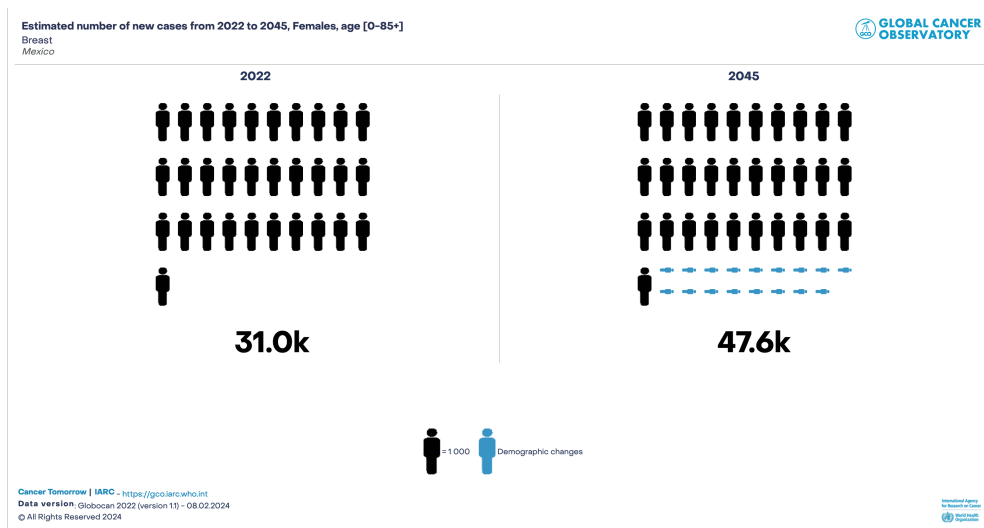


Figura 5. Número estimado de nuevos casos de CaMa en México para el año 2045. Mujeres, todas las edades. Globocan 2022.

El CaMa presenta al menos cuatro subtipos moleculares bien definidos: luminal A y luminal B que corresponden a fenotipos positivos a receptores hormonales, los tumores positivos al gen HER2 y triple negativos (Perou et al., 2000). El 65% de los tumores de mama tienen fenotipo luminal, es decir, son HER2 negativos con receptor hormonal positivo; el 18-20% tiene sobreexpresión del receptor HER2 y el 15% restante son tumores del tipo triple negativo (HER2 negativo con receptores hormonales negativos). La identificación y clasificación de estos receptores es fundamental para predecir el riesgo y determinar la estrategia de tratamiento (Martín Miguel et al., 2015).

Marcadores de cáncer

Los marcadores de tumores son sustancias producidas por las células cancerosas o por otras células del cuerpo como respuesta al cáncer o a ciertas afecciones benignas (no cancerosas). La mayoría de los marcadores de tumores son producidos tanto por las células normales como por las células cancerosas pero, se producen en concentraciones diferentes. Estas sustancias pueden encontrarse en la sangre, orina, materia fecal, tejido tumoral o en otros tejidos o líquidos del cuerpo de algunos pacientes con cáncer. La mayoría de los marcadores de tumores son proteínas (Bigbee W et al., 2003).

Se han caracterizado diferentes marcadores de tumores de uso en la clínica, algunos de los marcadores más relevantes en CaMa son:

- El antígeno carcinoembrionario (CEA) cuya utilidad permite verificar la respuesta al tratamiento y monitorizar la reincidencia.
- Los receptores hormonales, cuya expresión en el tumor permite clasificar la neoplasia, éstos son determinados por ensayos inmunohistoquímicos.
- El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR por sus siglās en inglés) marcador que está relacionado inversamente con el estado de los receptores de estrógeno y progesterona; aquellos tumores que son EGFR positivos tienen una respuesta disminuida a la terapia hormonal.
- La catepsina D, la cual es una proteasa lisosomal que se sobreexpresa en algunos tumores de mama, tiene actividad mitogénica y en un ambiente ácido ocasiona proteólisis de membranas basales, por lo que, se ha postulado que favorece la invasión y el desarrollo de metástasis.
- El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2 por sus siglās en inglés), formado por los productos de expresión de varios genes comprometidos con el crecimiento y la proliferación celular. El producto de estos genes es un receptor glicoproteico transmembranal, cuyas formas mutadas promueven la transformación neoplásica de las células, transmitiendo señales de crecimiento desde la membrana al núcleo y aumentando la división celular.

Recientemente, los patrones de los niveles de expresión de los genes y los cambios de DNA han empezado a usarse como marcadores de tumores, así, ensayos de arreglos son herramientas para pronosticar riesgo y recurrencia. Se presentan algunos ejemplos en la Tabla 1.

Prueba	Fundamento	Objetivo	Aprobación
Índice de cáncer de mama	Siete genes para ayudar a pronosticar el riesgo de que el cáncer de mama positivo a receptor de hormonas con ganglios negativos, regrese en 5 o 10 años después del diagnóstico.	Ayudar a las mujeres y a sus médicos a decidir si sería beneficioso o no extender la hormonoterapia por 5 años más (un total de 10 años de hormonoterapia).	No aprobada por la FDA
EndoPredict	Analiza 12 genes para calcular su nivel de actividad, luego combina la puntuación de riesgo con el tamaño y el estado ganglionar del cáncer para asignar una puntuación, EPclin que lo categorice como un cáncer con alto o bajo riesgo de recurrencia a distancia.	Se utiliza para pronosticar el riesgo de recurrencia a distancia del cáncer de mama positivo a receptor de hormonas, negativo a HER2 y en estadio temprano, ya sea con ganglios linfáticos negativos o con hasta tres ganglios linfáticos positivos.	No aprobada por la FDA
Mamma-Print	Analiza un grupo de 70 genes para calcular una puntuación de recurrencia, que se expresa en términos de bajo riesgo o alto riesgo.	Investigaciones sugieren que, eventualmente, la prueba MammaPrint podría ser usada de forma masiva para ayudar a tomar decisiones sobre los tratamientos basadas en el riesgo de recurrencia de una enfermedad con receptores de hormonas positivos o negativos en estadio temprano.	-

Mammos-trat	Cinco genes en las células del cáncer de mama. Estas mediciones se utilizan para calcular la puntuación del índice de riesgo. Se asigna a las pacientes una categoría de riesgo (alto, moderado o bajo).	Investigaciones sugieren que, eventualmente, la prueba Mammostrat podría ser usada de forma masiva para ayudar a tomar decisiones relacionadas con el tratamiento basadas en el riesgo de recurrencia de una enfermedad con receptores de hormonas positivos en estadio temprano.	--
Oncotype DX	12 genes y se calcula el riesgo de recurrencia de una mujer de desarrollar CDIS (carcinoma ductal <i>in situ</i>) o el riesgo de desarrollar un nuevo cáncer invasivo en la misma mama, así como la probabilidad de que la paciente pueda beneficiarse de la terapia de radiación después de la cirugía de CDIS. 21 genes y se calcula una puntuación de recurrencia de entre 0 y 100; a mayor puntuación, mayor es el riesgo de recurrencia de un cáncer de mama invasivo.	Se utiliza para estimar el riesgo de una mujer de recurrencia del cáncer de mama con receptores de hormonas positivos en estadio temprano, así como la probabilidad de que la paciente pueda beneficiarse de la quimioterapia después de la cirugía de cáncer de mama.	-
Prosigna	Analiza la actividad de 58 genes y calcula la puntuación de riesgo de recurrencia (bajo, intermedio, alto).	Ayuda en la toma de decisiones sobre los tratamientos basadas en el riesgo de recurrencia a distancia, para mujeres posmenopáusicas dentro de los 10 años desde el diagnóstico de la enfermedad, con receptores de hormonas positivos en estadio temprano, con hasta tres ganglios linfáticos positivos, después de 5 años de tratamiento con hormonoterapia.	-

Tabla 1. Pruebas genómicas tumorales.

Información obtenida de Breastcancer.org, a partir del enlace https://www.breastcancer.org/es/sintomas/diagnostico/pruebas_genomicas, información consultada el mes de julio de 2021.

Factores de riesgo

Actualmente, se han identificado factores de riesgo que aumenten la probabilidad del desarrollo del CaMa, como la obesidad y el sedentarismo, la genética, la edad, la raza, la menarca temprana, la nuliparidad, la lactancia, la menopausia tardía o muy temprana, entre otros (Morrillo M., et al, 2000).

Mutaciones

Los individuos con mutaciones en ciertos genes tienen un mayor riesgo de padecer cáncer. Una historia familiar con casos de CaMa es un indicativo de predisposición genética y es un factor determinante de un mayor riesgo para desarrollar cáncer. Entre los genes asociados a mutaciones relacionadas a cáncer encontramos al gen *BRCA1*, localizado en el cromosoma 17q21 (Miki et al., 1994) y al gen *BRCA2*, localizado en el cromosoma 13q12 (Wooster et al., 1994). La penetrancia de las mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* de individuos portadores que manifiestan la enfermedad es incompleta; esto quiere decir que, tener mutaciones en estos genes no asegura padecer cáncer pero, aumenta la susceptibilidad y la probabilidad de riesgo. El cálculo de los riesgos asociados a los genes *BRCA1* y *BRCA2* es de extrema importancia para tomar decisiones clínicas posteriores (Díez et al., 2006; Wooster et al., 1994).

Las mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* se asocian a la mitad de los casos de CaMa hereditarios pero, otros podrían deberse a otros genes de alta penetrancia o a múltiples genes de penetrancia menor que actúan conjuntamente (Antoniou et al., 2002).

La predisposición al CaMa asociada al gen *ATM* ha sido descrita (Marabelli et al., 2016), debido a la frecuencia estimada de los heterocigotos en la población general, sus mutaciones podrían asociarse al 5% de los casos de CaMa. Por otra parte, se ha observado que la mutación *1100delC* del gen *CHEK2* actúa como un alelo de susceptibilidad al CaMa (Díez et al., 2006). Existen estudios que han identificado mutaciones en oncogenes como *AKT2*, *ARID1B*, *CASP8*, *CDKN1B*, *MAP3K1*, *MAP3K13*, *NCOR1*, *SMARCD1* y *TBX3*. En un estudio de 100 tumores, se encontraron mutaciones en al menos 40 genes asociados al cáncer y 73 combinaciones diferentes de genes mutados. Los resultados ponen de manifiesto la importante diversidad genética que subyace en esta enfermedad (Stephens et al., 2012).

Clasificación molecular del CaMa

En el año 2000 se analizaron 65 muestras de 42 pacientes con diferentes tumores de mama, mediante la utilización de microarreglos de DNA. Los patrones de expresión génica que se determinaron, permitieron clasificar a los tumores en cuatro subtipos moleculares, estableciéndose las bases para mejorar la taxonomía molecular del CaMa (Schnitt, 2010). Se determinaron cuatro subtipos moleculares: luminal A, luminal B, HER2, *basal-like*. Recientemente, se definió un quinto subtipo denominado *normal-like* (Márquez, 2012). Se ha demostrado que, hay una correlación entre los subtipos moleculares y la evolución clínica de las pacientes, es decir, la respuesta al tratamiento, la resistencia a la quimioterapia, el fenotipo, el pronóstico y la probabilidad de supervivencia. Se ha observado que los subtipos luminales y *normal-like* tienen un pronóstico de intermedio a bueno, mientras que el subtipo *basal-like* presenta un pronóstico desfavorable (Tabla 2). Por lo tanto, los subtipos moleculares pueden ser utilizados para elegir el mejor tratamiento del CaMa (Kao et al., 2011).

Subtipo molecular	Perfil inmunohistoquímico	Grado	Resultado al tratamiento	Prevalencia (%)
Luminal A	ER+, PR+, HER-2-, Ki67-	I/II	Bueno	23.7
Luminal B	ER+, PR+, HER-2-, Ki67+ ER+, PR+, HER-2-, Ki67+ ER+, PR+, HER-2+, Ki67+	II/III	Intermedio/ Pobre	38.8
HER2	ER-, PR-, HER-2+	II/III	Pobre	14
Basal-like	ER-, PR-, HER-2-	III	Pobre	11.2
Normal-like	ER+, PR+, HER-2-, Ki67-	I/II/III	Intermedio	12.3

Tabla 2. Características de los subtipos moleculares de cáncer de mama.

ER: receptor de estrógeno; PR: receptor de progesteron

HER2: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano-2; Ki67: antígeno monoclonal Ki-67.(Dai et al., 2015; Howell et al., 2009; Goldhirsch et al., 2011).

Cáncer de mama triple negativo

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es diferente de los tres tipos más comunes de CaMa, se trata de un cáncer difícil de tratar y agresivo. Para comprender de mejor manera qué es el CMTN, es necesario revisar los otros tipos de CaMa:

- Receptor de estrógeno positivo. Si las células cancerígenas son positivas a receptores de estrógeno, se denominan receptor de estrógeno positivo o RE+.
- Receptor de progesterona positivo. Si las células cancerígenas son positivas a receptores de progesterona, se denominan receptor de progesterona positivo o RP+.

Las personas que desarrollan uno de estos tipos de cáncer, tienen disponible opciones de terapia hormonal, entre las que encontramos tratamientos con tamoxifeno, inhibidores de la aromatasas, terapias de estrógenos, terapias de estrógeno-progesterona, entre otras (Nekhlyudov et al., 2011; Reeves et al., 2006).

Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano positivo (HER2). De forma similar a los CaMa receptores hormonales positivos, el CaMa-HER2 puede tratarse con diferentes terapias dirigidas al receptor HER2 como la aplicación de taxanos, capecitabina, anticuerpo monoclonal pertuzumab, lapatinib y más (Jitariu et al., 2017; Pernas & Tolaney, 2019).

El CMTN es un CaMa negativo a receptores hormonales y HER2. También, es la forma más rara y agresiva, la cual cuenta con pocas opciones terapéuticas como quimioterapia neoadyuvante, anticuerpos monoclonales anti-VEGF/VEGFR, inhibidores de PARP, combinaciones de paclitaxel con bevacizumab y más. (Liedtke et al., 2008; Crown et al., 2012; Lee & Djamgoz, 2018).

microRNAs

Los microRNAs (miRNAs) son secuencias pequeñas (18-22 nucleótidos) de RNA no codificante (Lee et al., 1993). En el año 2001, se demostró que los RNAs pequeños participan en procesos importantes de regulación génica de múltiples organismos incluyendo vertebrados y humanos (Lagos-Quintana et al., 2001). Los diferentes tipos de RNAs pequeños en los eucariontes silencian genes y transcritos, que no se requieren en la célula en determinado momento. De los RNAs pequeños, los miRNAs son los más abundantes (Ameres & Zamore, 2013; Lagos-Quintana et al., 2001). La vía canónica de la biogénesis de los miRNAs se describe en la figura 6.

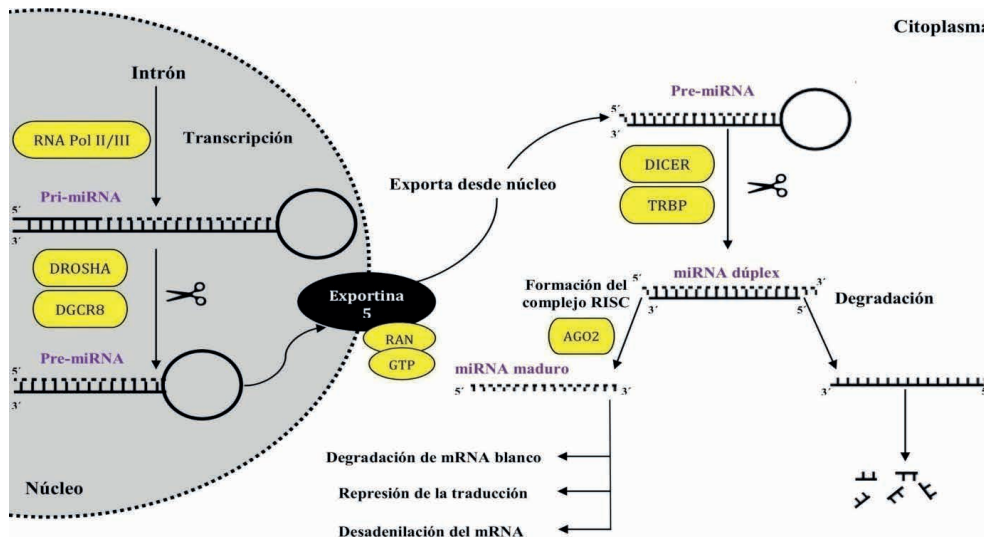


Figura 6. Biogénesis de los microRNAs. Se inicia con la producción de un transcrito primario de microRNA (pri-miRNA) por la RNA polimerasa II o III, posteriormente el pri-miRNA es procesado por el complejo Drosha-DGCR8. El resultado es un segundo precursor de microRNA (pre-miRNA), que se exporta desde el núcleo al citoplasma con ayuda del complejo Exportina 5-RAN-GTP. En el citoplasma, la RNasa DICER en conjunto con la proteína TRBP rompen al pre-miRNA dejándolo al tamaño de su forma madura. La hebra funcional del microRNA entra entonces al complejo silenciador inducido por RNA (RISC) en donde se asocia con la proteína Argonauta (AGO-2), la cual da como resultado final un miRNA funcional, posteriormente esta misma proteína se encarga de detener la traducción cuando su hibridación es parcial o por el contrario para degradar al RNAm blanco cuando su hibridación con el miRNA es total. Figura hecha por Brian A. Cruz Ramírez.

Los miRNAs han sido ampliamente estudiados desde su descubrimiento, a continuación, se presenta en la figura 7 una breve línea del tiempo que muestra la evolución de nuestro conocimiento y aplicación clínica.

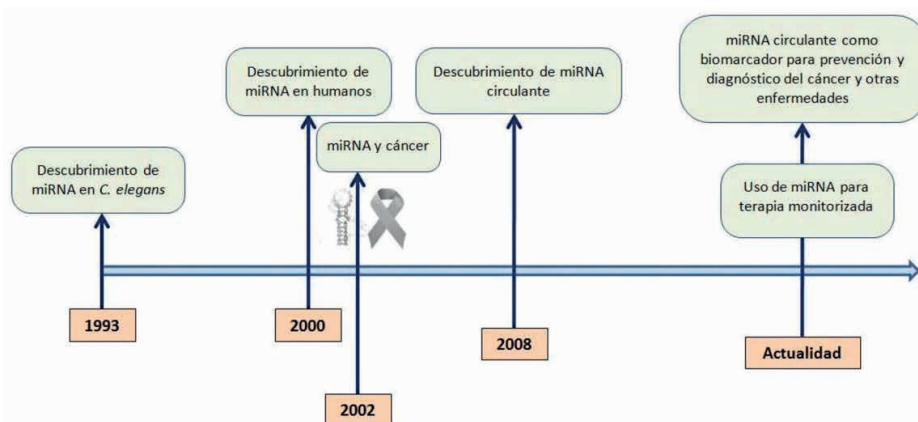


Figura 7. Línea del tiempo del estudio de los microRNAs. En esta figura se muestra el avance del conocimiento científico que se tiene de los microRNAs desde su descubrimiento en el nemátodo *C. elegans* durante el año 1993 hasta la actualidad (Bitesize Bio., 2016).

microRNAs circulantes

Se ha demostrado que los miRNAs no sólo se encuentran dentro de las células; también, estas moléculas se liberan fuera de las células y pueden encontrarse en varios fluidos corporales y se denominan miRNAs circulantes (c-miRNAs) (Zhang et al., 2007). Los c-miRNAs desempeñan un papel importante en la comunicación intercelular, así como, en los procesos fisiológicos y patológicos. Los mecanismos de transporte y liberación de los c-miRNAs implican la unión a proteínas y/o la encapsulación en vesículas de lipoproteínas, que los protegen de la degradación enzimática (Cortez et al., 2011).

El descubrimiento de miRNAs como nuevos marcadores en suero o plasma (**biopsia líquida**) representa un nuevo enfoque para un posible diagnóstico o pronóstico del cáncer, a partir de muestras de sangre. Dado que los enfoques actuales para el diagnóstico del cáncer son invasivos (toma de biopsia de tejido) y no garantizan la detección del cáncer en sus primeras etapas (Kosaka et al., 2010), es importante entender las características de los c-miRNAs y su posible utilidad enfocándose a la detección del cáncer de una forma menos invasiva y oportuna.

microRNAs en CaMa y su utilidad como posibles marcadores

En la mayoría de los cánceres humanos, entre ellos el CaMa, se ha comprobado que los miRNAs están desregulados. Algunos están sobreexpresados y otros subexpresados en los tejidos tumorales de CaMa *versus* tejido no canceroso, lo que sugiere que pueden actuar como supresores de tumores o como oncogenes (Iorio et al., 2005).

En 2005, se demostró que la expresión global de los miRNAs en tejidos de CaMa tenía un patrón diferencial *versus* tejidos no cancerosos con el uso de microarreglos y análisis por *Northern-blot* (Iorio et al., 2005). Así, el miR-21 se ha propuesto como un biomarcador de CaMa, ya que correlaciona con estadios avanzados del tumor, metástasis a ganglios linfáticos y bajas probabilidades de supervivencia (W. Wang & Luo, 2015) (Asaga et al., 2011), por mencionar un ejemplo contundente.

En cuanto a los subtipos moleculares del CaMa, se ha encontrado que los niveles de la expresión de los miRNAs son diferentes en cada uno de ellos pero, no hay un perfil-consenso o uniforme, es decir, hay resultados diversos, contradictorios o similares en diferentes tipos de cáncer (Zhao et al., 2010). Por lo que, la identificación de miRNAs relevantes en el área clínica debe determinarse cuidadosa y meticulosamente. Es necesaria la estandarización de técnicas utilizadas en el análisis de los niveles de la expresión de los miRNAs con las debidas consideraciones en cuanto al tipo de tejido, número de muestras, condiciones experimentales, sensibilidad y especificidad de la prueba, etc. (Hamam et al., 2016). A continuación, se observan en la figura 8 diversos miRNAs cuya asociación a los *Hallmarks* del CaMa se ha descrito y reportado, tanto de manera experimental como por predicciones *in silico*.

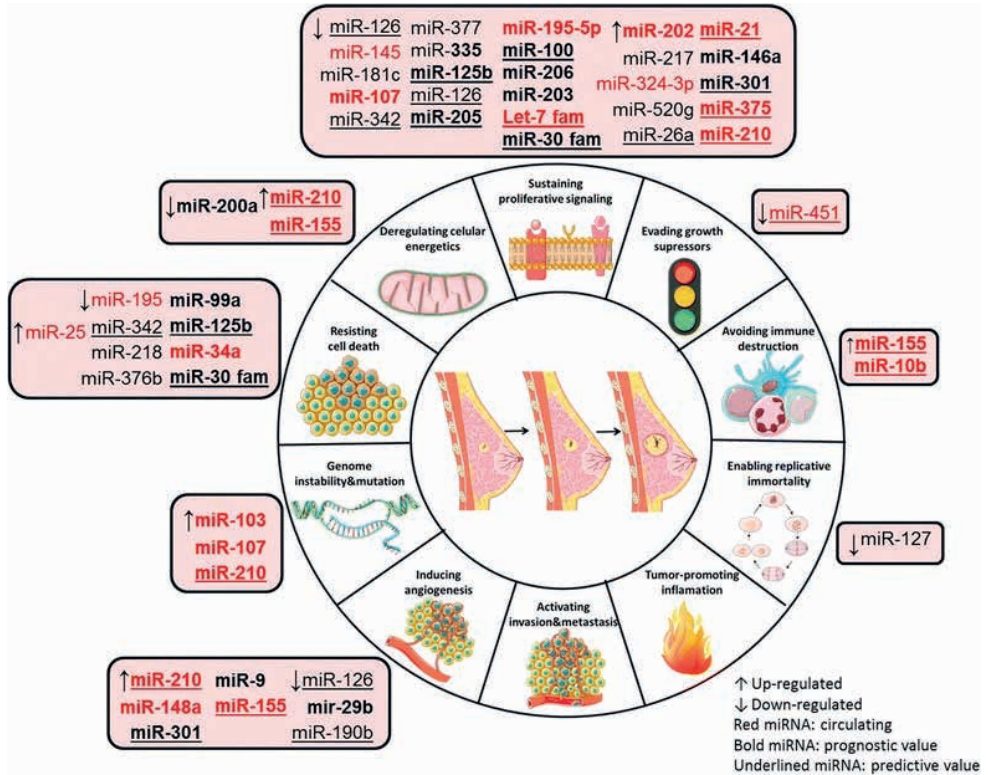


Figura 8. microRNAs reguladores clave de los *Hallmarks* distintivos del CaMa. ↑: expresión a la alta de miRNAs, ↓: expresión a la baja de miRNAs. Agrupados según su función en los *Hallmarks* del CaMa con letras rojas: miRNAs circulantes, letras en negritas: miRNAs no circulantes con valor pronóstico, letras subrayadas: miRNAs predichos (Amorim et al., 2016).

miRNAs y CMTN

Debido a la heterogeneidad a nivel molecular, patológico y clínico del CMTN, diversos estudios han llevado a cabo búsquedas de miRNAs directamente implicados en este subtipo de CaMa, para estratificar u obtener información que pueda brindar una mejor dirección en cuanto a un posible tratamiento, diagnóstico y/o pronóstico. Se han identificado firmas de miRNAs cuyos valores de expresión se reportaron claramente diferenciados de personas sanas, entre estos: miR-16, miR-155, miR-125b, miR-374a, miR-16, miR-374a, miR-374b, miR-421, miR-655 y miR-497, dichos miRNAs están asociados a un pronóstico pobre y en general poco favorable (Cascione et al., 2013). También, se ha reportado a miR-9 como regulador del mRNA del gen *CDH1*, lo que conduce a regulación a la baja de la expresión de Caderina-E, lo que promueve la invasión y la metástasis de las células tumorales, este mismo estudio reportó a miR-155 participando en la transición epitelio mesénquima (TEM) inducida por el TGF- β , promoviendo así la migración y la invasión de las células (Jang et al., 2017). Por otro lado, se observó a miR-18b, miR-103, miR-107 y miR-652 asociados a la reparación del tumor (Kleivi Sahlberg et al., 2015), dichos miRNAs presentan una gran oportunidad para poder evaluar la recidiva del CMTN una vez se haya completado el tratamiento del paciente.

Ciertos miRNAs relacionados al CMTN, se han asociado directamente a la respuesta inmune del organismo, como miR-195 y miR-155, los cuales son c-miRNAs cuya interacción con la proteína 1 de muerte programada (PD-1) se ha predicho como un blanco potencial, y se ha reportado que participan en la regulación del ligando 1 de muerte programada (PD-L1) (Piña-Sánchez et al., 2020). Es necesario el análisis de los niveles de expresión de estos miRNAs con mayor detalle, porque es de suma importancia el poder demostrar experimental y clínicamente su papel como marcadores diagnósticos, pronósticos y de respuesta a tratamiento, así como su potencial predictivo no invasivo.

A finales del año 2020 había 7.8 millones de mujeres vivas a las que se les había diagnosticado CaMa en los últimos cinco años, lo que lo convierte en el cáncer más prevalente del mundo. Se trata del cáncer más mortal en las mujeres a nivel global, teniendo incluso un mayor índice de mortalidad en países en vías de desarrollo, debido al menor acceso a servicios de atención médica especializados. A pesar de los avances en el conocimiento de esta neoplasia, en México la mayoría de los diagnósticos se realizan en etapas avanzadas donde hay pocas opciones de tratamiento, especialmente en CMTN. Con base a lo anterior, es de suma importancia sentar una base biológica sólida que permita encaminarnos a modelos de diagnóstico y pronóstico novedosos y menos invasivos (**biopsia líquida vs. tejido**) que permitan una detección temprana del CaMa en general y nos ayuden a conocer la biología del tumoral.

REFERENCIAS

- Visone, R., & Croce, C. M. (2009). MiRNAs and cancer. *The American Journal of Pathology*, 174(4), 1131–1138.
- Perou, C. M., Sørlie, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., Jeffrey, S. S., Rees, C. A., Pollack, J. R., Ross, D. T., Johnsen, H., Akslen, L. A., Fluge, O., Pergamenschikov, A., Williams, C., Zhu, S. X., Lønning, P. E., Børresen-Dale, A. L., Brown, P. O., & Botstein, D. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797), 747–752.
- Martín Miguel, Ana Herrero, and Isabel Echavarría. 2015. “El cáncer de mama.” *Arbor* 191 (773): a234–a234.
- Bigbee W, Herberman RB. Tumor markers and immunodiagnosis. In: Bast RC Jr., Kufe DW, Pollock RE, et al., editors. *Cancer Medicine*. 6th ed. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc., 2003.
- Morillo, M., J. Adame, J. Gimeno, E. Chacón, M. Díaza, and S. Carrasco. 2000. “Factores de Riesgo Del Cáncer de Mama Femenino. Estudio de Casos Y Controles. Parte II: Factores Hormonales.” *Revista Senología Y Patología Mamaria*. https://www.sespm.es/wp-content/uploads/revista/2000_13_4/4.pdf.
- Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D., Futreal, P., Harshman, K., Tavtigian, S., Liu, Q., Cochran, C., Bennett, L., Ding, W., & Et, A. (1994). A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. In *Science* (Vol. 266, Issue 5182, pp. 66–71). <https://doi.org/10.1126/science.7545954>

- Wooster, R., Neuhausen, S., Mangion, J., Quirk, Y., Ford, D., Collins, N., Nguyen, K., Seal, S., Tran, T., Averill, D., & Et, A. (1994). Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. In *Science* (Vol. 265, Issue 5181, pp. 2088–2090). <https://doi.org/10.1126/science.8091231>
- Díez, O., Gutiérrez-Enríquez, S., & Cajal, T. R. (2006). Genes de susceptibilidad al cáncer de mama. In *Medicina Clínica* (Vol. 126, Issue 8, pp. 304–310). <https://doi.org/10.1157/13085493>
- Antoniou, A. C., Pharoah, P. D. P., McMullan, G., Day, N. E., Stratton, M. R., Peto, J., Ponder, B. J., & Easton, D. F. (2002). A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. *British Journal of Cancer*, *86*(1), 76–83.
- Marabelli, M., Cheng, S.-C., & Parmigiani, G. (2016). Penetrance of ATM Gene Mutations in Breast Cancer: A Meta-Analysis of Different Measures of Risk. *Genetic Epidemiology*, *40*(5), 425–431.
- Stephens, P. J., Tarpey, P. S., Davies, H., Van Loo, P., Greenman, C., Wedge, D. C., Nik-Zainal, S., Martin, S., Varela, I., Bignell, G. R., Yates, L. R., Papaemmanuil, E., Beare, D., Butler, A., Cheverton, A., Gamble, J., Hinton, J., Jia, M., Jayakumar, A., ... Stratton, M. R. (2012). The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer. *Nature*, *486*(7403), 400–404.
- Schnitt, S. J. (2010). Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. In *Modern Pathology* (Vol. 23, Issue S2, pp. S60–S64). <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.33>
- Márquez, S & U, Julio & López, Francisco & Borges, Rafael. (2012). Sobrevida en pacientes con cáncer de mama triple negativo. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*. 72. 152-160.
- Kao, K.-J., Chang, K.-M., Hsu, H.-C., & Huang, A. T. (2011). Correlation of microarray-based breast cancer molecular subtypes and clinical outcomes: implications for treatment optimization. *BMC Cancer*, *11*, 143.
- Dai, X., Li, T., Bai, Z., Yang, Y., Liu, X., Zhan, J., & Shi, B. (2015). Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *American Journal of Cancer Research*, *5*(10), 2929–2943.
- Howell, S. J., Wardley, A. M., & Armstrong, A. C. (2009). Re: Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer [Review of Re: Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer]. *Journal of the National Cancer Institute*, *101*(24), 1730; author reply 1730–1731.
- Goldhirsch, A., Wood, W. C., Coates, A. S., Gelber, R. D., Thürlimann, B., Senn, H.-J., & Panel members. (2011). Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*
- Nekhlyudov, L., Li, L., Ross-Degnan, D., & Wagner, A. K. (2011). Five-year patterns of adjuvant hormonal therapy use, persistence, and adherence among insured women with early-stage breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, *130*(2), 681–689.
- Reeves, G. K., Beral, V., Green, J., Gathani, T., Bull, D., & Million Women Study Collaborators. (2006). Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. *The Lancet Oncology*, *7*(11), 910–918.
- Jitariu, A.-A., Cîmpean, A. M., Ribatti, D., & Raica, M. (2017). Triple negative breast cancer: the kiss of death. *Oncotarget*, *8*(28), 46652–46662.

- Pernas, S., & Tolaney, S. M. (2019). HER2-positive breast cancer: new therapeutic frontiers and overcoming resistance. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, *11*, 1758835919833519.
- Liedtke, C., Mazouni, C., Hess, K. R., André, F., Tordai, A., Mejia, J. A., Fraser Symmans, W., Gonzalez-Angulo, A. M., Hennessy, B., Green, M., Cristofanilli, M., Hortobagyi, G. N., & Puzstai, L. (2008). Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. In *Journal of Clinical Oncology* (Vol. 26, Issue 8, pp. 1275–1281). <https://doi.org/10.1200/jco.2007.14.4147>
- Crown, J., O'Shaughnessy, J., & Gullo, G. (2012). Emerging targeted therapies in triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, *23 Suppl 6*, vi56–vi65.
- Lee, A., & Djamgoz, M. B. A. (2018). Triple negative breast cancer: Emerging therapeutic modalities and novel combination therapies. *Cancer Treatment Reviews*, *62*, 110–122.
- Lee, R. C., Feinbaum, R. L., & Ambros, V. (1993). The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. In *Cell* (Vol. 75, Issue 5, pp. 843–854). [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90529-y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90529-y)
- Lagos-Quintana, M., Rauhut, R., Lendeckel, W., & Tuschl, T. (2001). Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science*, *294*(5543), 853–858.
- Ameres, S. L., & Zamore, P. D. (2013). Diversifying microRNA sequence and function. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, *14*(8), 475–488.
- Bitesize Bio, QIAGEN. (2016) *All about miRNAs: Practical Tips, Advice, and Applications (Webinar)*, se puede consultar en línea a través de <https://bitesizebio.com/webinar/all-about-mirnas-practical-tips-advice-and-applications/>
- Zhang, B., Pan, X., Cobb, G. P., & Anderson, T. A. (2007). microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Developmental Biology*, *302*(1), 1–12.
- Cortez, M. A., Bueso-Ramos, C., Ferdin, J., Lopez-Berestein, G., Sood, A. K., & Calin, G. A. (2011). MicroRNAs in body fluids—the mix of hormones and biomarkers. In *Nature Reviews Clinical Oncology* (Vol. 8, Issue 8, pp. 467–477). <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.76>
- Kosaka, N., Iguchi, H., & Ochiya, T. (2010). Circulating microRNA in body fluid: a new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Science*, *101*(10), 2087–2092.
- Iorio, M. V., Ferracin, M., Liu, C.-G., Veronese, A., Spizzo, R., Sabbioni, S., Magri, E., Pedriali, M., Fabbri, M., Campiglio, M., Ménard, S., Palazzo, J. P., Rosenberg, A., Musiani, P., Volinia, S., Nenci, I., Calin, G. A., Querzoli, P., Negrini, M., & Croce, C. M. (2005). MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Research*, *65*(16), 7065–7070.
- Wang, W., & Luo, Y.-P. (2015). MicroRNAs in breast cancer: oncogene and tumor suppressors with clinical potential. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, *16*(1), 18–31.
- Asaga, S., Kuo, C., Nguyen, T., Terpenning, M., Giuliano, A. E., & Hoon, D. S. B. (2011). Direct serum assay for microRNA-21 concentrations in early and advanced breast cancer. *Clinical Chemistry*, *57*(1), 84–91.

- Zhao, H., Shen, J., Medico, L., Wang, D., Ambrosone, C. B., & Liu, S. (2010). A pilot study of circulating miRNAs as potential biomarkers of early stage breast cancer. *PLoS One*, 5(10), e13735.
- Hamam, R., Ali, A. M., Alsaleh, K. A., Kassem, M., Alfayez, M., Aldahmash, A., & Alajez, N. M. (2016). microRNA expression profiling on individual breast cancer patients identifies novel panel of circulating microRNA for early detection. *Scientific Reports*, 6, 25997.
- Amorim, M., Salta, S., Henrique, R., & Jerónimo, C. (2016). Decoding the usefulness of non-coding RNAs as breast cancer markers. *Journal of Translational Medicine*, 14, 265.
- Cascione, L., Gasparini, P., Lovat, F., Carasi, S., Pulvirenti, A., Ferro, A., Alder, H., He, G., Vecchione, A., Croce, C. M., Shapiro, C. L., & Huebner, K. (2013). Integrated microRNA and mRNA signatures associated with survival in triple negative breast cancer. *PLoS One*, 8(2), e55910.
- Jang, M. H., Kim, H. J., Gwak, J. M., Chung, Y. R., & Park, S. Y. (2017). Prognostic value of microRNA-9 and microRNA-155 expression in triple-negative breast cancer. *Human Pathology*, 68, 69–78.
- Kleivi Sahlberg, K., Bottai, G., Naume, B., Burwinkel, B., Calin, G. A., Børresen-Dale, A.-L., & Santarpia, L. (2015). A serum microRNA signature predicts tumor relapse and survival in triple-negative breast cancer patients. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 21(5), 1207–1214.
- Piña-Sánchez, P., Valdez-Salazar, H.-A., & Ruiz-Tachiquín, M.-E. (2020). Circulating microRNAs and their role in the immune response in triple-negative breast cancer (Review). In *Oncology Letters* (Vol. 20, Issue 5, pp. 1–1). <https://doi.org/10.3892/ol.2020.12087>