

MICRORNAS COMO BIOMARCADORES DE DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y PREDICCIÓN EN CÁNCER DE MAMA

/// VALERIA VILLARREAL-GARCÍA*,
DIANA RESÉNDEZ-PÉREZ*,
VIANEY GONZÁLEZ-VILLASANA*
*Universidad Autónoma de Nuevo
León, San Nicolás de los Garza, México

RESUMEN

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común en mujeres y tiene un gran impacto en la salud pública a nivel mundial. Debido a su naturaleza compleja y altamente heterogénea, es primordial realizar un diagnóstico rápido y efectivo para determinar el pronóstico de la enfermedad y administrar el tratamiento adecuado a los pacientes. El uso de microRNAs como biomarcadores podría facilitar el diagnóstico y pronóstico de esta enfermedad. Debido a sus múltiples características, los microRNAs son candidatos ideales para ser implementados como biomarcadores en cáncer. En este artículo revisamos la importancia de los microRNAs como biomarcadores de diagnóstico, pronóstico y predicción en el cáncer de mama.

ABSTRACT

Breast cancer is the most prevalent type of cancer in women, exerting a significant impact on global public health. Given its complexity and high heterogeneity, it is essential to conduct a prompt and effective diagnosis to determine the disease's prognosis and administer appropriate treatment to affected patients. Therefore, the utilization of microRNAs as biomarkers would greatly facilitate the diagnosis and prognosis of this disease. With their multiple characteristics, microRNAs emerge as ideal candidates for implementation as biomarkers in cancer. This article delves into the significance of microRNAs as diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in breast cancer.



Palabras clave: Cáncer de mama, biomarcadores, miRNAs

Key words: Breast cancer, biomarkers, miRNAs

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad que afecta a mujeres en todo el mundo. Su complejidad reside en su variabilidad, donde cada caso es único, con diferentes patrones de desarrollo y respuesta al tratamiento. Por lo tanto, la detección temprana de esta enfermedad es esencial.

En esta batalla contra una enfermedad tan compleja, los científicos han dirigido su atención hacia la búsqueda de moléculas que puedan ser empleadas como biomarcadores, y los microRNAs se han posicionado como unas moléculas prometedoras. Los microRNAs son pequeñas moléculas de RNA (del inglés *Ribonucleic Acid*) que desempeñan un papel fundamental en la regulación genética y en el control de la maquinaria celular. Estas moléculas emergen ahora como prometedores biomarcadores, señalando no solo la presencia de la enfermedad, sino también proporcionando pistas cruciales sobre su diagnóstico, pronóstico, desarrollo y progresión.

Recientemente, ciertos microRNAs han surgido como señales distintivas del cáncer de mama, debido a que se ha descubierto que su expresión está alterada en pacientes en comparación con individuos sanos, revelando su capacidad para reflejar alteraciones moleculares incluso en las etapas iniciales de la enfermedad. Estos cambios pueden detectarse antes de que los síntomas clínicos se manifiesten, proporcionando una ventana crucial para la intervención temprana. Además, los microRNAs podrían ayudar a indicar la agresividad del tumor, influyendo así las decisiones sobre el tratamiento, ofreciendo también información valiosa sobre cómo evolucionará la enfermedad en el paciente.

En este artículo destacamos la importancia de la implementación de biomarcadores en esta enfermedad y el uso de los microRNAs como biomarcadores en cáncer de mama.

CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es una enfermedad en la cual las células que conforman el tejido mamario crecen de manera descontrolada, teniendo como consecuencia la formación de un tumor (Ahmad, 2019). Este tumor puede estar localizado en distintas áreas de la mama, como los lóbulos y lobulillos mamarios o en los conductos que conectan los lobulillos con el pezón (Figura 1). Aunque este tipo de cáncer afecta principalmente a las mujeres, también puede presentarse en hombres (American Cancer Society, s. f.).

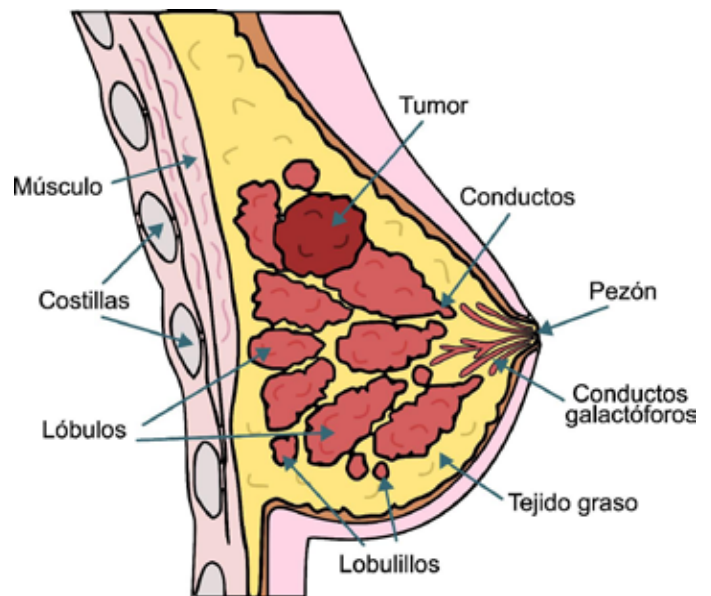


Figura 1. Anatomía de una mama, incluyendo una posible localización de un tumor mamario (Elaboración por Valeria Villarreal-García).

El cáncer de mama tiene un gran impacto en la salud pública a nivel mundial, con la tasa de incidencia más alta de todos los tipos de cáncer. En 2020 se presentaron 2.3 millones de casos nuevos y fue la principal causa de muerte en mujeres, siendo la quinta causa de mortalidad a nivel mundial, con alrededor de 685,000 muertes al año (Sung et al., 2021). En México, durante el 2022 se registraron 23,790 casos nuevos de cáncer de mama entre la población de 20 años y más, con un total de 7,888 defunciones, de las cuales 99.4% fueron mujeres y 0.6% hombres (INEGI, s. f.).

El cáncer de mama puede clasificarse de diferentes maneras, como la clasificación histológica, el sistema de estadificación TNM (del inglés *tumor, node, metastasis*) y la clasificación molecular. Cada una de ellas evalúan distintos parámetros y entre todas se complementan. Sin embargo, destaca la clasificación molecular, que se divide en cinco subtipos que son luminal A, luminal B, HER2, basal o triple negativo, y tumores del tipo normal. Esta clasificación se basa en la presencia o ausencia de algunos receptores hormonales (Tabla 1). Identificar el subtipo específico de cáncer de mama en los pacientes es muy importante, ya que ayuda a conocer el pronóstico de la enfermedad y a la elección del tratamiento que se administrará (Provenzano et al., 2018; Tsang & Tse, 2020).

Debido a que el cáncer de mama es una enfermedad compleja que puede presentar múltiples diferencias morfológicas, características moleculares y comportamientos, su diagnóstico y pronóstico pueden ser complicados (Provenzano et al., 2018). Por tal motivo, es fundamental identificar moléculas que

puedan ser empleadas como biomarcadores para facilitar el diagnóstico y conocer la gravedad de esta enfermedad.

Tabla 1. Subtipos moleculares del cáncer de mama. Abreviaturas: RE, receptor de estrógeno; RP, receptor de progesterona; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; Ki67, índice de proliferación

Subtipo	Características
Luminal A	RE+, RP ≥ 20%, HER2-, bajo Ki67
Luminal B	RE+, RP < 20%, HER2+/-, alto Ki67
HER2	RE-, RP-, HER2+, alto Ki67
Basal	RE-, RP-, HER2-, alto Ki67
Tipo normal	RE+, RP+, HER2-, bajo Ki67

BIOMARCADORES

Los biomarcadores, también conocidos como marcadores biológicos o moleculares, son herramientas que brindan valiosa información sobre el estado de salud de un individuo y son empleados para monitorear distintos aspectos de las enfermedades tal como la prevención, el diagnóstico, pronóstico y progresión de la enfermedad, e incluso la respuesta a los tratamientos (NCI, 2011; Strimbu & Tavel, 2010).

Para que una molécula sea considerada como un biomarcador, debe ser cuantificable, fácil y rápida de obtener, ser sensible, predictiva, estables y específica para una enfermedad en particular (Purkayastha et al., 2023).

Por este motivo, se realiza una ardua investigación para encontrar y validar biomarcadores que puedan emplearse para el diagnóstico de enfermedades, entre ellas el cáncer. Los biomarcadores nos proporcionan información no sólo para el diagnóstico y pronóstico del cáncer, sino también en la detección, la selección del tratamiento, la predicción de la respuesta al tratamiento y el seguimiento de la enfermedad (Sarhadi & Armengol, 2022) occurrence of cancer, or patient outcome. They may include germline or somatic genetic variants, epigenetic signatures, transcriptional changes, and proteomic signatures. These indicators are based on biomolecules, such as nucleic acids and proteins, that can be detected in samples obtained from tissues through tumor biopsy or, more easily and non-invasively, from blood (or serum or plasma).

Se han propuesto diversas moléculas que cumplen con las características mencionadas, entre ellas se encuentran proteínas, factores de transcripción, receptores celulares, DNA (del inglés *Deoxyribonucleic Acid*), RNA y sus distintas variables, como los RNA mensajeros (mRNA), microRNAs (miRNAs), RNA circulares (circRNAs) y RNA largos no codificantes

(lncRNA) (Chakraborty et al., 2023; Purkayastha et al., 2023).

MICRORNAS Y SU USO POTENCIAL COMO BIOMARCADORES

Los microRNAs (miRNAs) son RNAs pequeños no codificantes, de 18 a 25 nucleótidos de longitud, que participan en la regulación de la expresión génica a nivel postranscripcional (Moazed, 2009). Fueron identificados en 1993 en el gusano *Caenorhabditis elegans* (Lee et al., 1993).

Los miRNAs se forman en el núcleo de las células a partir de genes específicos, que luego dan lugar al miRNA primario (pri-miRNA). Después, la proteína Drosha lo corta para formar el miRNA precursor (pre-miRNA), el cual es transportado al citoplasma mediante la proteína Exportina-5 dependiente de Ran GTP. Luego, es cortado por Dicer para obtener el miRNA **dúplex, que es reconocido por el RISC** (complejo de silenciamiento inducido por RNA) a través de la proteína Argonauta 2 (Ago2), donde una de las cadenas se degrada (cadena pasajera) o se separa del complejo RISC. La cadena que permanece unida al RISC es el miRNA que con ayuda de este complejo se une al mRNA blanco; si la unión es perfecta, se degrada el mRNA, pero si la unión del miRNA con el mRNA es parcial, como ocurre en células animales, se reprime la producción o síntesis de las proteínas (Figura 2). Además, un miRNA tiene la capacidad de unirse a cientos mRNAs blanco (Bartel, 2004; Finnegan & Pasquinelli, 2013).

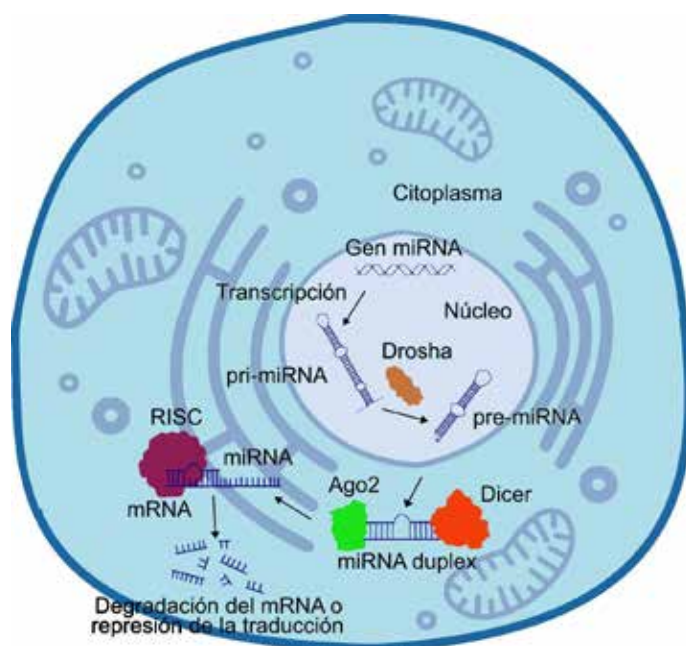


Figura 2. Representación de la biogénesis de los miRNAs (Elaboración por Valeria Villarreal-García).

Se sabe que los miRNAs tienen una importante participación en diversos procesos biológicos como la diferenciación celular, proliferación, regulación del ciclo celular, metabolismo, regulación del estrés, inflamación, invasión, migración, apoptosis, entre otros. Debido a sus características funcionales, los miRNAs tienen una gran relevancia, ya que participan tanto en procesos fisiológicos como patológicos (Ho et al., 2022).

Los miRNAs tienen un gran potencial para ser empleados como biomarcadores en la práctica clínica, especialmente en el cáncer, debido a su importante participación en los procesos de tumorigénesis. Dependiendo del gen blanco, algunos miRNAs pueden actuar como miRNAs supresores tumorales (tsmiRs), influyendo negativamente en los oncogenes, mientras que otros miRNAs pueden actuar promoviendo el desarrollo del cáncer actuando como miRNAs oncogénicos (oncomiRs) al inhibir genes supresores tumorales (Lujambio & Lowe, 2012).

Además de ser moléculas estables, los miRNAs presentan una expresión diferencial en tejido cancerígeno con respecto al tejido sano, siendo ésta una de sus características más sobresalientes. Igualmente, los miRNAs pueden ser empleados en el diagnóstico temprano de muchos tipos de cáncer, en la clasificación de tumores difíciles de diferenciar, en la detección de metástasis, en la recurrencia de la enfermedad y en la respuesta a los tratamientos (Bertoli et al., 2015). Por estos motivos, actualmente se realiza investigación para buscar miRNAs como potenciales biomarcadores para facilitar tanto el diagnóstico como el pronóstico en pacientes con cáncer.

MiRNAs como biomarcadores de diagnóstico, pronóstico y predicción en cáncer de mama

Se ha identificado que la expresión de los miRNAs se encuentra desregulada en el desarrollo y curso del

cáncer de mama (Bertoli et al., 2015). Es decir, algunos miRNAs se expresan en mayor medida y otros en menor medida, como se muestra en la Tabla 2, siendo esta una característica distintiva de estas moléculas.

Esta expresión diferencial hace de los miRNAs las moléculas ideales para ser empleadas como biomarcadores de diagnóstico, pronóstico y predicción en cáncer de mama, en especial los miRNAs que se encuentran altamente expresados.

Otro aspecto importante sobre los miRNAs es que pueden encontrarse tanto en tejido como en fluidos corporales. Los miRNAs presentes en tejido son no circulantes, mientras que los miRNAs encontrados en fluidos corporales son miRNAs circulantes. Los miRNAs no circulantes se obtienen al realizar biopsias del tejido tumoral de los pacientes, mientras que los miRNAs circulantes se pueden obtener de suero, plasma, orina, leche materna y saliva (Bertoli et al., 2015; Kulasingam & Diamandis, 2008).

Uno de los objetivos de los biomarcadores es que la obtención de la muestra sea mínimamente invasiva, preferentemente a través de una flebotomía para obtener muestras de sangre. Sin embargo, cabe mencionar que frecuentemente se toman biopsias para diagnosticar el cáncer de mama con apoyo de un patólogo y definir el subtipo de cáncer de mama presente en la paciente, de esta forma se aprovecharía el tejido de la biopsia para la detección de los biomarcadores.

La búsqueda de biomarcadores inicia con el procesamiento de las muestras biológicas (tejidos o fluidos corporales), continuando con análisis moleculares, que pueden ser con enfoque genómico, proteómico, metabolómico, entre otros. Después del análisis de los resultados, finalmente se podrá identificar el tipo de biomarcador (diagnóstico, pronóstico, predictivo) (Figura 3). En la Tabla 3 se enlistan algunos ejemplos de miRNAs que podrían ser utilizados como potenciales biomarcadores en cáncer de mama.

Tabla 2. Ejemplos de miRNAs desregulados en cáncer de mama

	MiRNAs	Referencias
Expresión alta	miR-9, miR-21, miR-29a, miR-96, miR-146a, miR-155, miR-181, miR-660	(Christodoulatos & Dalamaga, 2014; Dong et al., 2014; Krishnan et al., 2015; Tang et al., 2012) prognostic or predictive usefulness as well as therapeutic value for BC. Micro-RNAs (miRNAs
Expresión baja	miR-30, miR-31, miR-93, miR-126, miR-145, miR-195, miR-205, miR-206, miR-335	(J. Hu et al., 2015; Tang et al., 2012; Zhao et al., 2014)

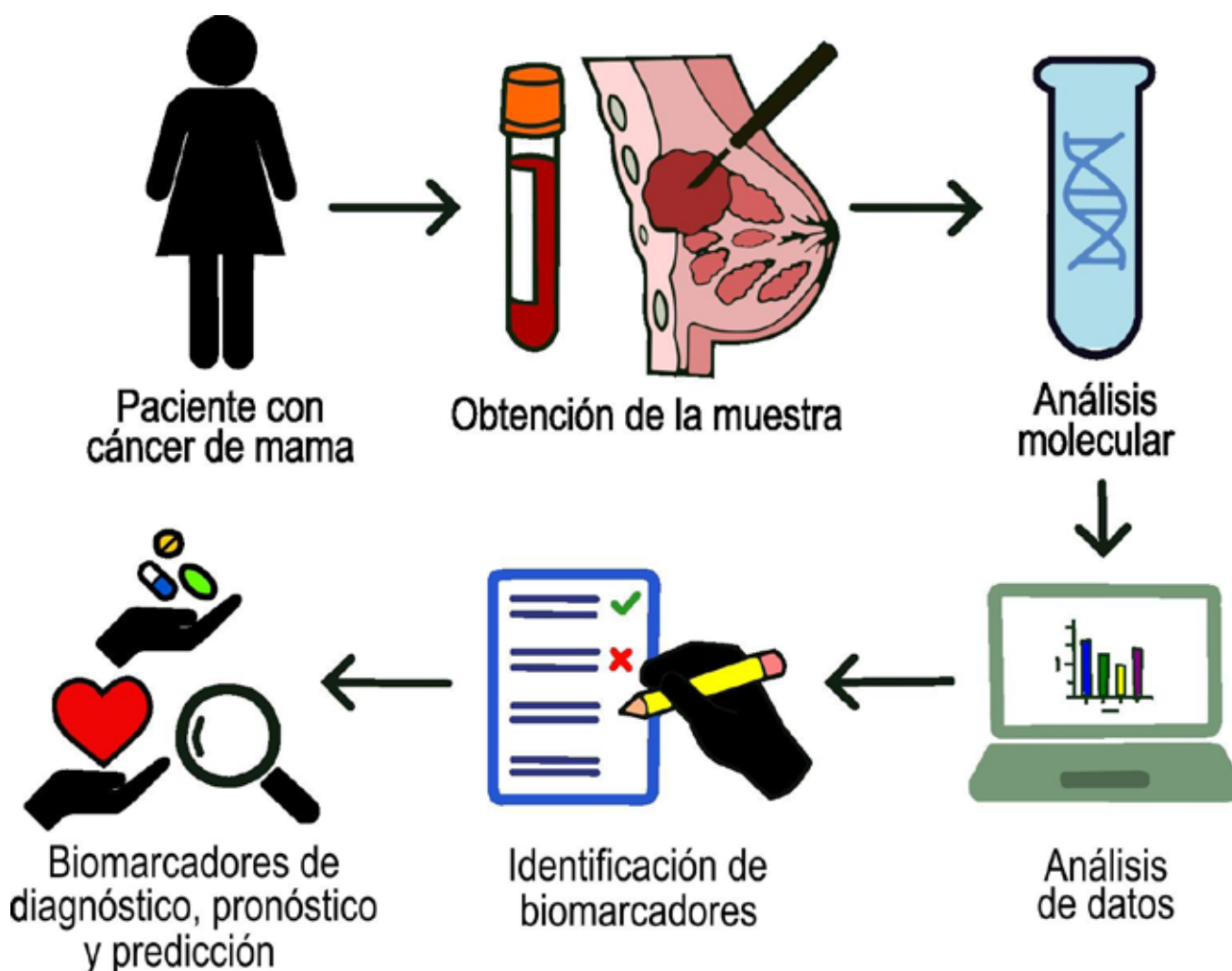


Figura 3. Proceso de selección e identificación de miRNAs como biomarcadores en cáncer de mama (Elaboración por Valeria Villarreal-García).

Tabla 3. Ejemplos de potenciales miRNAs como biomarcadores en cáncer de mama

Origen	MiRNAs	Biomarcador	Referencias
Suero	miR-16, miR-18b, miR-21, miR-25	Diagnóstico, pronóstico	(Z. Hu et al., 2012; Wu et al., 2011)which can be detected and are potentially disease specific. However, the lack of suitable endogenous controls for serum miRNA detection is the restriction for the widely usage of this kind of biomarkers and for the between-laboratory comparison of the findings. We first systematically screened for endogenous control miRNAs (ECMs
Suero	miR-155	Diagnóstico, predictivo	(Roth et al., 2010; Sun et al., 2012)
Plasma	miR-210	Predictivo	(Jung et al., 2012)
Tejido	miR-7, miR-21, miR-29, miR-145, miR-155	Diagnóstico	(Iorio et al., 2005)
Tejido	miR-148a, miR-210, miR-660	Pronóstico	(Krishnan et al., 2015; Rothé et al., 2011)it is challenging to accurately identify the subset of patients who are likely to undergo recurrence and there remains a major need for markers of higher utility to guide therapeutic decisions. MicroRNAs (miRNAs
Tejido	let-7a, miR-27a, miR-155, miR-335, miR-493	Diagnóstico, pronóstico	(Andorfer et al., 2011; Gasparini et al., 2014)
Tejido	miR-21, miR-26a, miR-30b, miR-139, miR-204	Predictivo	(Lyng et al., 2012; Valabrega et al., 2007)many tumors develop resistance. MicroRNAs (miRNAs

Sin embargo, para que un biomarcador pueda ser utilizado en la clínica, tiene que pasar por un complejo proceso de validaciones. Dicha evaluación debe cumplir con las siguientes características: la validez del contenido, donde el biomarcador refleja la afectación estudiada; la validez del constructo, donde el biomarcador debe presentar las características relevantes de la enfermedad; y la validez de criterio, que muestra si el biomarcador se correlaciona con la enfermedad específica y generalmente se mide mediante la sensibilidad, la especificidad y el poder predictivo (Purkayastha et al., 2023; Sell, 2003).

A pesar de que cada vez conocemos más miRNAs implicados en el desarrollo y progresión del cáncer de mama, se espera que en un futuro cercano los miRNAs puedan ser usados en la práctica clínica rutinaria. Actualmente, el kit Oncoliq fabricado por Mana Tech, con sede en Buenos Aires, Argentina, se encuentra en fase clínica 3 y utiliza miRNAs como biomarcadores para el diagnóstico del cáncer de mama (Siervi, 2022); además, hay un estudio en fase clínica 4 que evalúa un perfil de expresión de 15 miRNAs obtenidos de plasma de pacientes con cáncer de mama para evaluar la respuesta a los tratamientos (Institut Claudius Regaud, 2018). Por tal motivo, la búsqueda de miRNAs como biomarcadores continúa para contar con más herramientas de diagnóstico que permitan detectar el cáncer de mama en etapas tempranas y así ofrecer un mejor pronóstico a los pacientes, así como un tratamiento cada vez más personalizado.

DISCUSIÓN

El mayor desafío en la búsqueda de biomarcadores inicia con su identificación en el laboratorio y culmina con su uso e interpretación clínica. Un biomarcador de cáncer ideal debería ser accesible, sensible, estable y nos debe guiar en la detección, el diagnóstico, el pronóstico y la respuesta al tratamiento (Z. Hu et al., 2012; Peng et al., 2018; Sell, 2003) which can be detected and are potentially disease specific. However, the lack of suitable endogenous controls for serum miRNA detection is the restriction for the widely usage of this kind of biomarkers and for the between-laboratory

comparison of the findings. We first systematically screened for endogenous control miRNAs (ECMs).

Los biomarcadores, considerados como indicadores biológicos medibles, juegan un papel crucial en la detección temprana y el monitoreo del cáncer de mama. Gracias a la investigación continua, se han propuesto biomarcadores específicos que podrían revolucionar la forma en que abordamos esta enfermedad.

La investigación con los miRNAs como biomarcadores surge por su vital participación en el cáncer de mama, ya que su expresión diferencial puede proporcionar información sobre la probabilidad de metástasis, la respuesta al tratamiento y la posibilidad de recurrencia. Su capacidad para señalar la presencia del cáncer en etapas tempranas, prever la progresión de la enfermedad y afinar las estrategias terapéuticas para la selección de tratamientos personalizados ayudará a maximizar la eficacia y a minimizar los efectos secundarios, ofreciendo una perspectiva alentadora para el futuro de la atención oncológica. Por lo tanto, el empleo de miRNAs como biomarcadores ayudará a los médicos a realizar un diagnóstico más efectivo y a mejorar el pronóstico de los pacientes con cáncer de mama.

En resumen, aunque enfrentamos una batalla constante contra el cáncer de mama, los grandes avances en la identificación de biomarcadores representan una gran esperanza. La investigación en este campo no solo impulsa el conocimiento científico, sino que también ofrece perspectivas alentadoras para transformar la manera en que diagnosticamos y tratamos esta enfermedad que afecta a tantas vidas. Por todo lo anterior, es esencial la colaboración entre científicos y médicos para seguir avanzando en esta lucha, donde en un futuro el cáncer de mama sea una amenaza superada.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Alejandra Arreola Triana por su apoyo en la edición de este manuscrito.



LITERATURA CITADA

- Ahmad, A. (Ed.). (2019). *Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance: Challenges and Progress* (Vol. 1152). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6>
- American Cancer Society. (s. f.). *Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020*.
- Andorfer, C. A., Necela, B. M., Thompson, E. A., & Perez, E. A. (2011). MicroRNA signatures: Clinical biomarkers for the diagnosis and treatment of breast cancer. *Trends in Molecular Medicine*, 17(6), 313-319. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2011.01.006>
- Bartel, D. P. (2004). MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell*, 116(2), 281-297. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00045-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00045-5)
- Bertoli, G., Cava, C., & Castiglioni, I. (2015). MicroRNAs: New Biomarkers for Diagnosis, Prognosis, Therapy Prediction and Therapeutic Tools for Breast Cancer. *Theranostics*, 5(10), 1122-1143. <https://doi.org/10.7150/thno.11543>
- Chakraborty, A., Patton, D. J., Smith, B. F., & Agarwal, P. (2023). miRNAs: Potential as Biomarkers and Therapeutic Targets for Cancer. *Genes*, 14(7), Article 7. <https://doi.org/10.3390/genes14071375>
- Christodoulatos, G. S., & Dalamaga, M. (2014). Micro-RNAs as clinical biomarkers and therapeutic targets in breast cancer: Quo vadis? *World Journal of Clinical Oncology*, 5(2), 71-81. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i2.71>
- Dong, G., Liang, X., Wang, D., Gao, H., Wang, L., Wang, L., Liu, J., & Du, Z. (2014). High expression of miR-21 in triple-negative breast cancers was correlated with a poor prognosis and promoted tumor cell in vitro proliferation. *Medical Oncology (Northwood, London, England)*, 31(7), 57. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0057-x>
- Finnegan, E. F., & Pasquinelli, A. E. (2013). MicroRNA biogenesis: Regulating the regulators. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 48(1), 51-68. <https://doi.org/10.3109/10409238.2012.738643>
- Gasparini, P., Cascione, L., Fassan, M., Lovat, F., Guler, G., Balci, S., Irkkan, C., Morrison, C., Croce, C. M., Shapiro, C. L., & Huebner, K. (2014). microRNA expression profiling identifies a four microRNA signature as a novel diagnostic and prognostic biomarker in triple negative breast cancers. *Oncotarget*, 5(5), 1174-1184. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.1682>
- Ho, P. T. B., Clark, I. M., & Le, L. T. T. (2022). MicroRNA-Based Diagnosis and Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13), Article 13. <https://doi.org/10.3390/ijms23137167>
- Hu, J., Xu, J., Wu, Y., Chen, Q., Zheng, W., Lu, X., Zhou, C., & Jiao, D. (2015). Identification of microRNA-93 as a functional dysregulated miRNA in triple-negative breast cancer. *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 36(1), 251-258. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2611-8>
- Hu, Z., Dong, J., Wang, L.-E., Ma, H., Liu, J., Zhao, Y., Tang, J., Chen, X., Dai, J., Wei, Q., Zhang, C., & Shen, H. (2012). Serum microRNA profiling and breast cancer risk: The use of miR-484/191 as endogenous controls. *Carcinogenesis*, 33(4), 828-834. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs030>
- INEGI. (s. f.). Instituto Nacional de Estadística y Geografía. INEGI. Recuperado 29 de noviembre de 2023, de <https://www.inegi.org.mx/app/saladeprensa/noticia.html?id=8498>
- Institut Claudius Regaud. (2018). *Circulating miRNAs as Biomarkers of Hormone Sensitivity in Breast Cancer? Pilot Study*. (Clinical trial registration NCT01612871). clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01612871>
- 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. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1783>
- Jung, E.-J., Santarpia, L., Kim, J., Esteva, F. J., Moretti, E., Buzdar, A. U., Di Leo, A., Le, X.-F., Bast, R. C., Park, S.-T.,

- Pusztai, L., & Calin, G. A. (2012). Plasma microRNA 210 levels correlate with sensitivity to trastuzumab and tumor presence in breast cancer patients. *Cancer*, *118*(10), 2603-2614. <https://doi.org/10.1002/cncr.26565>
- Krishnan, P., Ghosh, S., Wang, B., Li, D., Narasimhan, A., Berendt, R., Graham, K., Mackey, J. R., Kovalchuk, O., & Damaraju, S. (2015). Next generation sequencing profiling identifies miR-574-3p and miR-660-5p as potential novel prognostic markers for breast cancer. *BMC Genomics*, *16*(1), 735. <https://doi.org/10.1186/s12864-015-1899-0>
- Kulasingam, V., & Diamandis, E. P. (2008). Strategies for discovering novel cancer biomarkers through utilization of emerging technologies. *Nature Clinical Practice. Oncology*, *5*(10), 588-599. <https://doi.org/10.1038/nponc1187>
- 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*. *Cell*, *75*(5), Article 5. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90529-Y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90529-Y)
- Lujambio, A., & Lowe, S. W. (2012). The microcosmos of cancer. *Nature*, *482*(7385), Article 7385. <https://doi.org/10.1038/nature10888>
- Lyng, M. B., Lænkholm, A.-V., Søkilde, R., Gravgaard, K. H., Litman, T., & Ditzel, H. J. (2012). Global microRNA expression profiling of high-risk ER+ breast cancers from patients receiving adjuvant tamoxifen mono-therapy: A DBCG study. *PLoS One*, *7*(5), e36170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036170>
- Moazed, D. (2009, enero 21). *Small RNAs in transcriptional gene silencing and genome defence* [Special Features]. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature07756>
- NCI (nciglobal,ncienterprise). (2011, febrero 2). [nciAppModulePage]. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/biomarcador>
- Peng, S., Wang, J., Wei, S., Li, C., Zhou, K., Hu, J., Ye, X., Yan, J., Liu, W., Gao, G. F., Fang, M., & Meng, S. (2018). Endogenous Cellular MicroRNAs Mediate Antiviral Defense against Influenza A Virus. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, *10*, 361-375. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2017.12.016>
- Provenzano, E., Ulaner, G. A., & Chin, S.-F. (2018). Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clinics*, *13*(3), Article 3. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2018.02.004>
- Purkayastha, K., Dhar, R., Pethusamy, K., Srivastava, T., Shankar, A., Rath, G. K., & Karmakar, S. (2023). The issues and challenges with cancer biomarkers. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, *19*(Suppl 1), S20. https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_384_22
- Roth, C., Rack, B., Müller, V., Janni, W., Pantel, K., & Schwarzenbach, H. (2010). Circulating microRNAs as blood-based markers for patients with primary and metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research: BCR*, *12*(6), R90. <https://doi.org/10.1186/bcr2766>
- Rothé, F., Ignatiadis, M., Chaboteaux, C., Haibe-Kains, B., Kheddoumi, N., Majjaj, S., Badran, B., Fayyad-Kazan, H., Desmedt, C., Harris, A. L., Piccart, M., & Sotiriou, C. (2011). Global microRNA expression profiling identifies MiR-210 associated with tumor proliferation, invasion and poor clinical outcome in breast cancer. *PLoS One*, *6*(6), e20980. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020980>
- Sarhadi, V. K., & Armengol, G. (2022). Molecular Biomarkers in Cancer. *Biomolecules*, *12*(8), Article 8. <https://doi.org/10.3390/biom12081021>
- Sell, S. (2003). *Tumor Markers: Physiology, Pathobiology, Technology and Clinical Applications*. Eleftherios P. Diamandis, Hervert A. Fritche, Hans Lilja, Daniel W. Chan, and Morton K. Schwartz, eds. Washington, DC: AACCC Press, 2002, 513 pp., \$99.00 (\$79.00 AACCC members), softcover. ISBN 1-890883-71-9. *Clinical Chemistry*, *49*(2), 342. <https://doi.org/10.1373/49.2.342>
- Siervi, A. D. (2022). *Onco-liq: Kit for Breast Cancer Diagnosis*. (Clinical trial registration NCT04906330). *clinicaltrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04906330>
- Strimbu, K., & Tavel, J. A. (2010). What are Biomarkers? *Current opinion in HIV and AIDS*, *5*(6), 463-466. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e328333ed177>
- Sun, Y., Wang, M., Lin, G., Sun, S., Li, X., Qi, J., & Li, J. (2012). Serum microRNA-155 as a potential biomarker to track disease in breast cancer. *PLoS One*, *7*(10), e47003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047003>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *n/a*(n/a), Article n/a. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Tang, J., Ahmad, A., & Sarkar, F. H. (2012). The role of microRNAs in breast cancer migration, invasion and metastasis. *International Journal of Molecular Sciences*, *13*(10), 13414-13437. <https://doi.org/10.3390/ijms131013414>
- Tsang, J. Y. S., & Tse, G. M. (2020). Molecular Classification of Breast Cancer. *Advances in Anatomic Pathology*, *27*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000232>
- Valabrega, G., Montemurro, F., & Aglietta, M. (2007). Trastuzumab: Mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, *18*(6), 977-984. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl475>
- Wu, Q., Lu, Z., Li, H., Lu, J., Guo, L., & Ge, Q. (2011). Next-generation sequencing of microRNAs for breast cancer detection. *Journal of Biomedicine & Biotechnology*, *2011*, 597145. <https://doi.org/10.1155/2011/597145>
- Zhao, F., Dou, Y., Wang, X., Han, D., Lv, Z., Ge, S., & Zhang, Y. (2014). Serum microRNA-195 is down-regulated in breast cancer: A potential marker for the diagnosis of breast cancer. *Molecular Biology Reports*, *41*(9), 5913-5922. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3466-1>