



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”**

**Determinación de la desregulación del microRNA 222 en mujeres con  
cáncer de mama y su asociación con factores clínico patológicos de mal  
pronóstico**

**TESIS PRESENTADA POR  
PATRICIA LOAYZA ROJAS  
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA  
EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA (ADULTOS)**

**ASESOR: DR. ARTURO PABEL MIRANDA AGUIRRE**

**CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE DE 2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## ÍNDICE

Antecedentes .....	1
Planteamiento del problema .....	15
Justificación .....	15
Objetivos .....	17
Metodología .....	18
Criterios.....	21
Variables.....	22
Resultados .....	24
Conclusiones .....	25
Bibliografía .....	26

## ANTECEDENTES.

El cáncer de mama, es la neoplasia más frecuente en la población femenina, a nivel mundial ocupando el primer lugar de incidencia y mortalidad. En México ocupa el primer lugar en incidencia con 29.105 representando 29.1% de casos nuevos y primera causa de muerte con 7.482 representando 17.8% de muertes en la población femenina. Además, que el 20% de estas desarrollan metástasis.

Su alta frecuencia y al representar un impacto emocional y económico tanto en la paciente como familiares, convirtiéndose en un problema de salud en nuestra nación, requiere la identificación de nuevos marcadores moleculares para el diagnóstico y la predicción del pronóstico de la enfermedad en etapa tempranas como metastasica y el desarrollo de moléculas terapéuticas innovadoras.

A nivel molecular, los ARN no codificantes y especialmente los microARN han jugado un papel importante en el origen y desarrollo de esta neoplasia, diversas variantes genéticas en genes de microARN y en sus dianas están asociadas al desarrollo de esta neoplasia. En la población mexicana se desconoce si existen estas u otras variantes. La identificación de estas o nuevas variantes en nuestra población es fundamental para comprender mejor el desarrollo del cáncer y ayudar a establecer una mejor estrategia de diagnóstico y terapéutica. Esto nos conduce a estudiar a las miRNAs y su relación con el cáncer de mama, siendo siete los más importantes, haciendo hincapié en la expresión del miRNA 222, presenta una sobreexpresión tejido específico y su vínculo con la migración de células tumorales.

**Palabras clave:** microARN, ARN no codificante, cáncer expresión de miARN, genes diana de miARN, regulación epigenética, cáncer femenino, cáncer de mama, invasividad, metástasis

## **INTRODUCCION**

### **Epidemiología del cáncer de mama**

El cáncer de mama, es la neoplasia más frecuente en la población femenina, a nivel mundial ocupando el primer lugar de incidencia con 2.261.419 millones de casos nuevos representando 24.5 %, y primer lugar en mortalidad, con 648.996 fallecidos representando 15.5% en 2020. En México ocupa el primer lugar en incidencia con 29.105 representando 29.1% de casos nuevos y primera causa de muerte con 7.482 representando 17.8% de muertes en la población femenina. En los Estados Unidos, la tasa de incidencia de cáncer de mama muestra una tendencia casi constante, mientras que la mortalidad comenzó a disminuir gradualmente a partir de 1990. Esta disminución de la tasa de mortalidad puede atribuirse a un diagnóstico temprano del cáncer y una mejor intervención terapéutica. Las tasas de supervivencia tienen una variación geográfica y poblacional, en países pobres en vías de desarrollo representando un 40%, en países desarrollados representa 80%.

Mientras que casi una quinta parte de los pacientes con cáncer de mama, desarrollan enfermedad metastásica, en el diagnóstico inicial aproximadamente el 6% tenía metástasis a distancia en el hueso, hígado, pulmón y ganglios linfáticos no axilares y menos en el cerebro.

Estos resultados dependen del acceso a la detección oportuna de cáncer de mama y tratamiento óptimo

### **DIAGNOSTICO**

El cáncer típicamente no produce síntomas, por lo que su detección temprana es de suma importancia. Puede ser detectado mediante el examen clínico antes del desarrollo de la sintomatología.

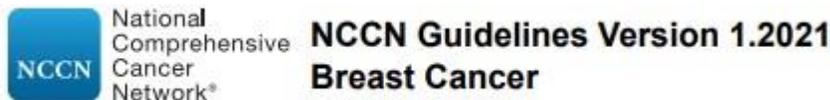
Distintos tipos de tumores son visualizados mediante mamografía, cuando se sospecha de cáncer es necesario realizar estudios imagenológicos y un análisis microscópico del tejido mamario para realizar un diagnóstico y caracterizar el tipo de enfermedad.

La mastografía se utiliza como tamizaje y diagnóstico, fue considerada por muchos años el único método de imagen que demostró que su uso puede disminuir la mortalidad de 15 a 20%, en mujeres de 40 a 74 años debido a un diagnóstico temprano. En su aplicación de tamizaje no disminuye el número de muertes por cáncer de mama, sin embargo, mejora la

supervivencia global e incrementa el tiempo de vida de las pacientes. La mastografía diagnóstica se recomienda en mujeres una vez que se ha detectado alguna anomalía en el tejido mamario como nódulos o algún dato clínico sugerente de cáncer, por ejemplo: cambios en la consistencia o coloración de la piel, aumento del tamaño de la glándula mamaria, secreción a través del pezón entre otros. Debe ser interpretada y se reporta con base en el sistema BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data Systems, American College of Radiology, Mammography, 5th ed., 2013), el cual categoriza los resultados de la imagen de 0 lo que se traduce en insuficiente para diagnóstico, hasta el BIRADS 6 con reporte compatible con malignidad.

Puede corresponder a *in situ* o invasivo. El estadio *in situ* corresponde a la presencia de células epiteliales malignas confinada a los ductos y lobulillos de la mama y que no ha rebasado la membrana basal. El (80%) del cáncer de mama es invasivo o infiltrante, lo que significa que se ha roto la membrana basal de las glándulas o conductos donde se originaron e invaden el tejido mamario circundante. En México se ha reportado que el 6.8% corresponden a carcinomas *in situ*, el 36% a etapas tempranas (I y IIA), el 45% a carcinomas localmente avanzados (IIB a IIIC), el 7.7% a metastásicos y el 3.9% son no clasificables. Se conocen hasta 21 subtipos histológicos distintos y al menos cuatro subtipos moleculares que difieren en términos de factores de riesgo, presentación y respuesta al tratamiento.

El pronóstico del BC invasivo está fuertemente influenciado por la etapa de la enfermedad, la cual se estadifica mediante el sistema TNM (Tabla 1)



**Table 1. Definitions for T, N, M**

<b>TX</b>	Primary tumor cannot be assessed	<b>T2</b>	Tumor >20 mm but ≤50 mm in greatest dimension
<b>T0</b>	No evidence of primary tumor	<b>T3</b>	Tumor >50 mm in greatest dimension
<b>Tis (DCIS)*</b>	Ductal carcinoma <i>in situ</i>	<b>T4</b>	Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or macroscopic nodules); invasion of the dermis alone does not qualify as T4
<b>Tis (Paget)</b>	Paget disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma <i>in situ</i> (DCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget disease should still be noted	<b>T4a</b>	Extension to the chest wall; invasion or adherence to pectoralis muscle in the absence of invasion of chest wall structures does not qualify as T4
<b>T1</b>	Tumor ≤20 mm in greatest dimension	<b>T4b</b>	Ulceration and/or ipsilateral macroscopic satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin that does not meet the criteria for inflammatory carcinoma
<b>T1mi</b>	Tumor ≤1 mm in greatest dimension	<b>T4c</b>	Both T4a and T4b are present
<b>T1a</b>	Tumor >1 mm but ≤5 mm in greatest dimension (round any measurement >1.0–1.9 mm to 2 mm)	<b>T4d</b>	Inflammatory carcinoma
<b>T1b</b>	Tumor >5 mm but ≤10 mm in greatest dimension		
<b>T1c</b>	Tumor >10 mm but ≤20 mm in greatest dimension		

\*Note: Lobular carcinoma *in situ* (LCIS) is a benign entity and is removed from TNM staging in the AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition.

**Table 1. Definitions for T, N, M (continued)**

Regional Lymph Nodes (N)	
Clinical (cN)	
<b>cNX*</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed)
<b>cN0</b>	No regional lymph node metastases (by imaging or clinical examination)
<b>cN1</b>	Metastases to movable ipsilateral level I, II axillary lymph node(s)
<b>cN1mi**</b>	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
<b>cN2</b>	Metastases in ipsilateral level I, II axillary lymph nodes that are clinically fixed or matted; or in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases
<b>cN2a</b>	Metastases in ipsilateral level I, II axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures
<b>cN2b</b>	Metastases only in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases
<b>cN3</b>	Metastases in ipsilateral infraclavicular (level III axillary) lymph node(s) with or without level I, II axillary lymph node involvement; or in ipsilateral internal mammary lymph node(s) with level I, II axillary lymph node metastases; or metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
<b>cN3a</b>	Metastases in ipsilateral infraclavicular lymph node(s)
<b>cN3b</b>	Metastases in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
<b>cN3c</b>	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)

**Pathologic (pN)**

<b>pNX</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., not removed for pathological study or previously removed)
<b>pN0</b>	No regional lymph node metastasis identified or ITCs only
<b>pN0(i+)</b>	ITCs only (malignant cells clusters no larger than 0.2 mm) in regional lymph node(s)
<b>pN0(mol+)</b>	Positive molecular findings by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR); no ITCs detected
<b>pN1</b>	Micrometastases; or metastases in 1–3 axillary lymph nodes; and/or in clinically negative internal mammary nodes with micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy
<b>pN1mi</b>	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
<b>pN1a</b>	Metastases in 1–3 axillary lymph nodes, at least one metastasis larger than 2.0 mm
<b>pN1b</b>	Metastases in ipsilateral internal mammary sentinel nodes, excluding ITCs
<b>pN1c</b>	pN1a and pN1b combined.
<b>pN2</b>	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the absence of axillary lymph node metastases
<b>pN2a</b>	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm)
<b>pN2b</b>	Metastases in clinically detected internal mammary lymph nodes with or without microscopic confirmation; with pathologically negative axillary nodes

**Table 1. Definitions for T, N, M (continued)**

Pathologic (pN)	
<b>pN3</b>	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes; or in infraclavicular (level III axillary) lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the presence of one or more positive level I, II axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy in clinically negative ipsilateral internal mammary lymph nodes; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
<b>pN3a</b>	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm); or metastases to the infraclavicular (level III axillary lymph) nodes
<b>pN3b</b>	pN1a or pN2a in the presence of cN2b (positive internal mammary nodes by imaging); or pN2a in the presence of pN1b
<b>pN3c</b>	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph nodes

Note: (sn) and (f) suffixes should be added to the N category to denote confirmation of metastasis by sentinel node biopsy or FNA/core needle biopsy respectively, with NO further resection of nodes

Distant Metastasis (M)	
<b>M0</b>	No clinical or radiographic evidence of distant metastases*
<b>cM0(i+)</b>	No clinical or radiographic evidence of distant metastases in the presence of tumor cells or deposits no larger than 0.2 mm detected microscopically or by molecular techniques in circulating blood, bone marrow, or other nonregional nodal tissue in a patient without symptoms or signs of metastases
<b>cM1</b>	Distant metastases detected by clinical and radiographic means
<b>pM1</b>	Any histologically proven metastases in distant organs; or if in non-regional nodes, metastases greater than 0.2 mm

**Table 2. AJCC Anatomic Stage Groups**

The Anatomic Stage Group table should only be used in global regions where biomarker tests are not routinely available. Cancer registries in the U.S. must use the Clinical and Pathological Prognostic Stage Group tables for case reporting.

<b>Stage 0</b>	Tis	N0	M0	<b>Stage IIIA</b>	T0	N2	M0
<b>Stage IA</b>	T1	N0	M0		T1	N2	M0
<b>Stage IB</b>	T0	N1mi	M0		T2	N2	M0
	T1	N1mi	M0		T3	N1	M0
<b>Stage IIA</b>	T0	N1	M0		T3	N2	M0
	T1	N1	M0	<b>Stage IIIB</b>	T4	N0	M0
	T2	N0	M0		T4	N1	M0
<b>Stage IIB</b>	T2	N1	M0		T4	N2	M0
	T3	N0	M0	<b>Stage IIIC</b>	Any T	N3	M0
				<b>Stage IV</b>	Any T	Any N	M1

**Notes:**

- T1 includes T1mi.
- T0 and T1 tumors with nodal micrometastases (N1mi) are staged as Stage IB.
- T2, T3, and T4 tumors with nodal micrometastases (N1mi) are staged using the N1 category.
- M0 includes M0(i+).
- The designation pM0 is not valid; any M0 is clinical.
- If a patient presents with M1 disease prior to neoadjuvant systemic therapy, the stage is considered Stage IV and remains Stage IV regardless of response to neoadjuvant therapy.
- Stage designation may be changed if postsurgical imaging studies reveal the presence of distant metastases, provided the studies are performed within 4 months of diagnosis in the absence of disease progression, and provided the patient has not received neoadjuvant therapy.
- Staging following neoadjuvant therapy is designated with "yc" or "yp" prefix to the T and N classification. There is no anatomic stage group assigned if there is a complete pathological response (pCR) to neoadjuvant therapy, for example, ypT0ypN0cM0.

El perfil completo de la expresión génica ha identificado cuatro subtipos moleculares del BC, de acuerdo a su expresión por inmunohistoquímica corresponden a los fenotipos: luminal, tipo HER2, triple negativo y tipo basal, y se diferencian en base a sus propiedades biológicas.

En la población mexicana las frecuencias con las que se observan: los receptores hormonales positivos 60%, HER-2 positivos 20.4% y triples negativos 23.1%. El cáncer de mama luminal se puede subdividir según su aproximación por inmunohistoquímica en Luminal A (RE +, RP > 20%, Ki67 < 20% GH 1 o 2, y HER2 -) y Luminal B (RE +, RP < 20%, Ki67 + 20% GH 3 y HER2 + o -). Y por subtipos moleculares el carcinoma luminal se subdivide: carcinoma lobulillar pleomórfico, apocrino, micropapilar, carcinoma lobulillar clásico, tubular, mucinoso, neuroendocrino, carcinoma ductal *in situ* osteoclastico.

El cáncer de mama más agresivo corresponde al subtipo triple negativo (BCTN), una prevalencia de 23.1% en pacientes hispanas, a diferencia de lo reportado en otras poblaciones. Se caracteriza por ausencia de la expresión de marcadores predictivos válidos [receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) y receptor de factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2)], por lo tanto, carece de objetivos terapéuticos claros. Los pacientes con BCTN no se benefician de los tratamientos endocrinos o dirigidos contra HER2. Por otro lado, cerca del 30% de las pacientes con este subtipo de cáncer de mama presentan ausencia tumoral completa o respuesta patológica completa posterior a la administración de quimioterapia neoadyuvante.

### **miRNAs**

El primer microRNA (miARN) se descubrió en 1993 identificaron la naturaleza real del gen heterocrónicos lin-4 de *C. elegans* como pequeño ARN no codificante (ncRNA), se consideraba una herramienta específica, empleada por los gusanos, para controlar de alguna manera la expresión génica de los genes codificantes heterocrónicos. Después de 7 años, (2000) Reinhart et al. demostraron otro gen heterocrónicos de *C. elegans*, let-7, representado por un pequeño ncRNA y que junto con lin-4 RNA eran capaces, a través de una interacción RNA-RNA con la región 3' no trasladada (UTR) de los genes diana, e iniciar la cascada temporal de genes heterocrónicos reguladores, provocando curiosidad de los científicos, buscaron otros ncRNA pequeños, en 2001, se evidencia de la existencia de una gran clase de pequeños ncRNA con posibles funciones reguladoras que se denominó microRNAs. La última versión de la base de datos de miARN (miRBase), publicada en agosto de 2012, alcanza 2.042 miARN maduros en humanos.

Los microRNA son pequeños ARN no codificantes (ncRNA) que inhiben la traducción y la estabilidad de los ARN mensajeros (ARNm), controlando los genes involucrados en

procesos celulares como la inflamación, la regulación del ciclo celular, la respuesta al estrés, la diferenciación, la apoptosis y la migración monocatenarios de 19-25 nucleótidos de longitud. Regulan negativamente la expresión génica mediante el apareamiento de bases con sitios parcialmente complementarios en los ARNm diana, generalmente en la 3'UTR.

La biogénesis de miARN se puede dividir en transcripción, cultivo nuclear, exportar al citoplasma y al corte citoplasmático. Los genes de miARN se transcriben en transcripciones de ARN poliadeniladas y con casquete largo precursores primarios de miRNA (pri-miARN) mediante la ARN polimerasa II (pol-II) y se someten a un primer procesamiento por la enzima nuclear de la familia de la ARNasa III, DROSHA. Los ARN de bucle de horquilla (pre-ARNm) resultantes son reconocidos por el transportador Exportin 5 (XPO5) / RanGTP lo que permite su exportación al citoplasma donde una segunda enzima de la familia de la ARNasa III, Dicer, cataliza el segundo paso de procesamiento (corte en cubitos) para producir dúplex de miARN. Las proteínas Dicer, TRBP (proteína de unión a ARN TAR) y Argonaute (AGO) median el procesamiento de pre-miARN y el ensamblaje del RISC (complejo de silenciamiento inducido por ARN) en humanos. Una hebra del dúplex permanece en la proteína Ago como miARN maduro, mientras que la otra hebra se degrada. Los miARN se pueden dividir en dos clases principales según su organización genómica:

**intergénicos**, son unidades de transcripción independientes; el gen de miARN intergénico puede ser simple, bi o poli-cistrónico; **intragénico**, ubicado dentro de otro gen y transcrito en la misma orientación del gen huésped, se ubican en los intrones de los genes del hospedador, en porcentaje pequeño se ubican en los exones. Los genes del huésped pueden ser genes codificantes o no codificantes.

### **miRNAs en cáncer de mama**

Los miARN desempeñan un papel importante en las enfermedades humanas y de alto rendimiento en células cancerosas. Un estudio de Croce y sus colegas mostró que el grupo miR-15a /16-1 se elimina con frecuencia en la leucemia linfocítica crónica (LLC), lo que implica a estos miARN como supresores de tumores.

La relación de los miRNA y el cáncer es la gran alteración de la expresión de miARN en las células malignas en comparación con su contraparte normal. Todos los tumores analizados han reportado una firma de miARN específica, "miRNome", que caracteriza el estado

maligno y define algunas de las características clínico-patológicas de los tumores (grado, estadio, sexo, edad, agresividad, invasión vascular, índice de proliferación, etc.). Los perfiles de miRNA de los tejidos tumorales son paralelos a los orígenes de desarrollo de los tejidos malignos y las diferencias en la expresión de miARN reflejan un desarrollo único y mecanismos de transformación. Por ejemplo, los tumores de origen epitelial presentaron una expresión de miARN diferente de las neoplasias malignas hematopoyéticas; Los perfiles de miARN también pueden subagrupar las muestras de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en tres grupos principales: uno que contiene todas las muestras t (9; 22) BCR / ABL y t (12; 21) TEL / AML1 positivas; un segundo grupo que contiene muestras de LLA de células T; y un tercer grupo que contiene el reordenamiento del gen MLL.

La mayoría de los miRNAs se han encontrado reprimidos en cánceres en relación con sus homólogos de tejido normal, por la pérdida general de diferenciación de las células tumorales. El agotamiento global de miARN por delección genética de la maquinaria de procesamiento de miARN favorece la transformación celular y la tumorigénesis in vivo, la alteración del miARN no es simplemente un efecto de la tumorigénesis, sino que tiene un papel causal en el desarrollo del cáncer. A pesar de la reducción general de miARN en cánceres, varios miARN están regulados positivamente, algunos juegan roles oncogénicos. La prueba genética molecular es una de las pruebas auxiliares más valiosas para determinar los diferentes subtipos histológicos, muchos de ellos están asociados a diferentes translocaciones cromosomales. Dentro de las técnicas moleculares se incluye FISH (fluorescence in situ hybridization) y RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction), las cuales detectan los productos proteicos de estos genes de fusión y ayudan a determinar el diagnóstico en estos tumores. Un estudio prospectivo demostró que el método molecular puede modificar el diagnóstico histológico dado por un patólogo experto y argumento que esta prueba debe de ser rutina dentro del protocolo de estudio de los pacientes con SPB.

Los estudios de perfiles genéticos se han utilizado ampliamente durante las últimas décadas como una herramienta poderosa para definir la firma de diferentes cánceres y para predecir el resultado y la respuesta a las terapias. Más recientemente, una nueva clase de ARN no codificantes pequeños (19-25 nucleótidos), microARN (miR o miARN) se ha relacionado con varias enfermedades humanas, incluido el cáncer.

Estudios más recientes han demostrado ampliamente que los microARN pueden modular las vías oncogénicas o supresoras de tumores y al mismo tiempo, su expresión puede ser regulada por oncogenes o genes supresores de tumores, mediante el desarrollo de moléculas sintéticas de pre-microARN u oligonucleótidos antisentido ha proporcionado al mismo tiempo una herramienta poderosa para una comprensión más profunda de los mecanismos moleculares regulados por estas moléculas, y sugirió las intrigantes y prometedoras perspectiva de un posible uso en terapia.

Los miARN afectan las seis características distintivas de las células malignas: 1) autosuficiencia en las señales de crecimiento (familia let-7), 2) insensibilidad a las señales anti-crecimiento (grupo miR-17-92), 3) evasión de la apoptosis (miR- 34a), 4) potencial replicativo ilimitado (grupo miR-372/373), 5) angiogénesis (miR-210) y 6) invasión y metástasis (miR-10b).

Varios miARN pueden considerarse oncogenes o supresores de tumores dependiendo de los tipos de células donde se expresarán.

En el desarrollo de cáncer de mama, varios miRNAs se han asociado con procesos esenciales para la progresión de la enfermedad, transición epitelio mesenquimatoso (TEM), la adquisición de propiedades similares a "stem cell" de las células cancerosas, a la migración, a la capacidad de invasión y a la diseminación metastásica. entre los que se destacan

### **miR-155**

En 2006, se describió el primer modelo de ratón de sobreexpresión de miARN, los ratones E3-miR-155, proporciono la prueba de que un miARN puede contribuir directamente a la patogénesis de una neoplasia maligna. En el cáncer de mama contribuye en la patogénesis de desregulación de la expresión génica de microRNA.

### **miR-17/92 cluster y paralogues**

Los miARN codificados por el grupo miR-17-92 se identificaron como altamente sobreexpresados en el cáncer y ubicados en un sitio frágil del genoma, la sobreexpresión de miR-17 ~ 92 no parece ser suficiente para iniciar la tumorigénesis, la sobreexpresión del grupo mir-106b ~ 25 cooperó con la sobreexpresión de su gen huésped, la proteína de mantenimiento del mini cromosoma 7 (Mcm7) para inducir una neoplasia intraepitelial prostática, dando sobreexpresión de un solo locus genético que contribuye a dos 'impactos

oncogénicos: niveles elevados de MCM7 y una mayor expresión de miR-106b ~ 25  
oncogénico **miR-21**

Se sobreexpresa en la mayoría de los diferentes tumores sólidos analizados, la prueba final de la actividad oncogénica de miR-21 generó una sobreexpresión inducible de miR-21 que resultó en un potente desarrollo de linfoma. Además, estableció que los tumores se vuelven adictos a la sobreexpresión de miR-21 ya que el cierre transcripcional del transgén resultó en una rápida regresión del tumor probablemente debido a la apoptosis.

### **Grupo miR-222/221**

El grupo miR-222/221 es uno de los miARN e encuentra entre los miARN más desregulados implicados en el cáncer, se localiza en Xp11.3. La expresión de miR-222/221 está altamente regulada al alza en una variedad de tumores sólidos, que incluyen células de cáncer de mama con receptor de estrógeno negativos, reduce la cadherina E abundancia, contribuyendo al comportamiento clínico agresivo del cáncer de mama de tipo basal. La expresión elevada de miR-221 y 222 se ha relacionado no solo con la proliferación y la migración sino también con la apoptosis

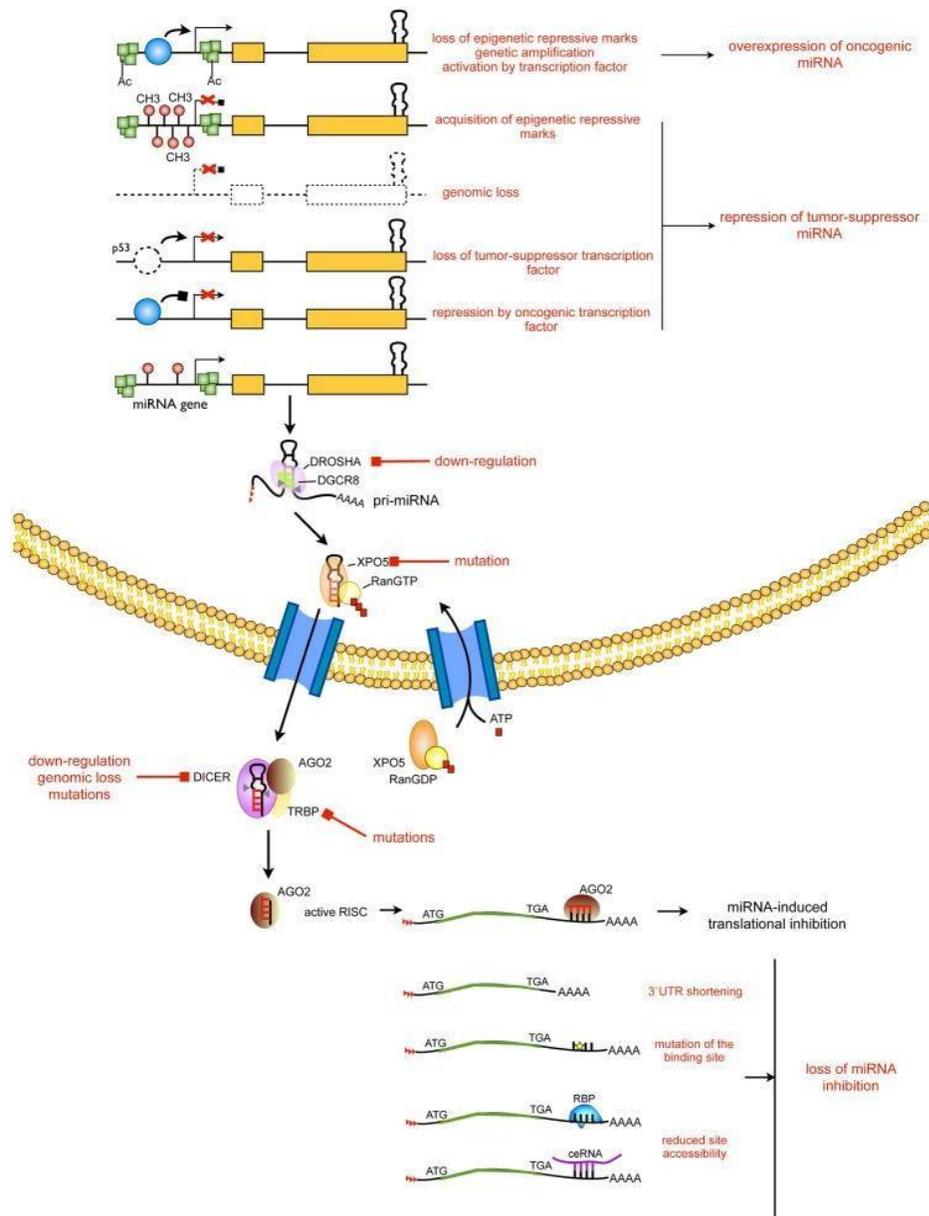
El miR221/222 tiene múltiples genes blanco, algunos oncogenes o genes supresores de tumor. Confiere la capacidad de invasión de las células y resistencia a las terapias comunes por inhibición de la expresión de: *RE $\alpha$* , *FOXO3*, *CDKN1B*, *BIM*, *CDKN1C*, *PTEN*, *CAV1*, *CAV2* y *RP* y La expresión ectópica del miR221/222, promueve el crecimiento independiente de RE (-) y promueve resistencia a fulvestrant.

También se han asociado los cambios en la expresión del miRNA 221/222 en BC metastásico y en la resistencia a ciertos fármacos. Un estudio demostró que el RE $\alpha$  es un blanco directo del miRNA 222 y que su sobreexpresión en CM contribuye a la progresión hacia un tumor más agresivo con características de fenotipos basales con RE $\alpha$  negativos. A su vez, este miRNA también tiene función de oncomiRNA por medio de la represión de proteínas inhibitoras de ciclo celular como p27 y p57, facilitando la proliferación celular.

### **Desregulación de miARN en cáncer**

El control preciso de los niveles de miARN es esencial para mantener la homeostasis celular normal, durante los últimos 11 años se ha tratado de identificar los mecanismos

responsables de la desregulación de los miARN en el cáncer. Se muestra la ruta de biogénesis de miARN canónica y la actividad de muestra miR-RISC



## SUPRESOR DE TUMOR clúster miR-15/16

miR-15 y -16 fueron los primeros en establecer el vínculo entre los miARN y el cáncer. Su expresión se pierde y se correlaciona inversamente con la expresión de BCL2 en CLL.

También se ha observado pérdida de miR-15a y miR-16-1 en el cáncer de próstata y el mieloma múltiple.

La reconstitución de miR-15 y miR-16 afectó la capacidad de sustentación tumoral de las células estromales in vitro e in vivo al dirigirse a Fgf-2 y su receptor Fgfr1, que actúan sobre las células estromales y tumorales para mejorar la supervivencia, la proliferación y la migración de las células cancerosas. Pouliot y col. realizó pantallas de miARN que podrían restaurar la sensibilidad a las células epidermoides resistentes al cisplatino. Demostraron que miR-15/16 sensibilizaba a las células resistentes al cisplatino controlando la expresión de Wee1 y CHK1, dos quinasas comúnmente sobreexpresadas en células resistentes al cisplatino. Sugieren que los genes miR-15a / 16-1 son interactores antisentido naturales de BCL2 y otros oncogenes y que pueden usarse para suprimir el crecimiento tumoral en aplicaciones terapéuticas para una variedad de tumores.

### **Let-7 paralogues**

Los miARN codificados por la familia let-7, que incluye 12 homólogos humanos, se consideraron supresores de tumores porque se asignan a sitios frágiles asociados con cánceres de pulmón, mama, urotelio y cuello uterino.

Hu y col. informaron que los niveles de expresión de tres miembros de la familia let-7, let7a, let-7b y let-7g, disminuyeron significativamente en las pacientes con cáncer de mama con metástasis en los ganglios linfáticos en comparación con aquellas sin metástasis en los ganglios linfáticos.

### **Familia miR-200**

La familia de miRNA miR-200 (miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-141 y miR-429) están regulados a la baja en las células cancerosas y los tumores debido al silenciamiento génico epigenético aberrante y desempeñan la supresión de la transición epitelial a mesenquimatoso (EMT), la adhesión, migración, invasión y metástasis de las células tumorales, dirigiendo y reprimiendo la expresión de los ARNm clave que están implicados en la EMT.

La inhibición de miR-200 induce la falta de expresión de E-cadherina en líneas celulares de cáncer de mama invasivas y en muestras de tumores de mama, lo que respalda un papel in vivo de la familia miR-200 en la represión de EMT.

Los adenocarcinomas mamarios en ratones MMTV-ErbB2 / Akt1 - / - mostraron una mayor capacidad de invasión debido a la baja abundancia de la familia miR-200 y E-cadherina y la alta abundancia de Zeb1. La metástasis del cáncer de mama puede estar bajo el control del eje Akt-miR-200-E-cadherina.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

**¿Cuál es la relación que tienes los miRNAs con la población femenina que padece cáncer de mama?**

El cáncer de mama, es la neoplasia más frecuente en la población femenina, a nivel mundial y en nuestro país. Su alta frecuencia nos lleva a un problema de salud pública, además de representar un impacto económico y emocional tanto para la paciente como los familiares, nos vemos con la necesidad de realizar un diagnóstico oportuno en etapas tempranas con el desarrollo de moléculas terapéuticas innovadoras, requiriendo la identificación de nuevos marcadores moleculares que son los microARN ya que han jugado un papel importante en el origen y desarrollo de esta neoplasia, y ayudar a establecer una mejor estrategia de diagnóstico y terapéutica. Esto nos conduce a estudiar a las miRNAs y su relación con el cáncer de mama.

## **JUSTIFICACIÓN.**

Al ser una neoplasia con mayor incidencia a nivel mundial, representando un problema de salud pública a pesar de los medios de diagnóstico que contamos, las pacientes vienen en distintos estadios, algunas más avanzadas que otras, por eso nos vemos en la necesidad de realizar esta revisión de literatura a nivel molecular, de los microARN con relación al cáncer de mama, ya que han jugado un papel importante en el origen y desarrollo de esta neoplasia, y así comprender mejor el desarrollo del cáncer y ayudar a establecer una mejor estrategia de diagnóstico, pronóstico y terapéutica. Esto nos conduce a estudiar a las miRNAs y su relación con el cáncer de mama.

Haciendo hincapié en la expresión del miRNA 222, ya que presenta una sobreexpresión en tejido específico y su vínculo con la migración de células tumorales.

Además, la enfermedad metastásica se convierte en un problema médico muy grave porque las metástasis suelen ser resistentes a la terapia convencional y solo quedan disponibles pocas opciones terapéuticas, los microARN juegan un papel en casi todos los aspectos de la biología del cáncer, incluida la proliferación, apoptosis, invasión / metástasis y angiogénesis.

### **HIPOTESIS**

Existe asociación entre los cambios en la expresión del miRNAs y los factores clínicos patológicos de mal pronóstico de las pacientes con cáncer de mama

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL.**

- Conocer la relación de los microRNA en la población femenina con cáncer de mama
- 

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Conocer la relación de los microRNA222 en pacientes femeninos con el cáncer de mama.
- Identificar factores pronósticos clínico patológicos asociados al desarrollo
- Identificar la prevalencia de cada microRNA con relación al desarrollo del cáncer de mama
- Conocer los mecanismos a un nivel molecular: (desprendimiento de células cancerosas del sitio primario, diseminación y propagación en órganos secundarios y la regulación de miARN de los genes relevantes.)
- Conocer los procesos involucrados en la invasividad del cáncer de mama y el origen de las células cancerosas según cada expresión de microARN y sus genes diana.
- Comparar la expresión el miRNA 222 entre los diferentes subtipos

## **METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION**

### **Diseño y Tipo de estudio:**

-Descriptivo, analítico, longitudinal y retrospectivo.

### **Población de estudio**

-Pacientes femeninas diagnosticadas de cáncer de mama invasivo,

### **Universo de trabajo**

Revisión de casos de recolección de datos en pacientes femeninas con cáncer de mama que se pudieron aislar ADN de tumores mamarios y tejido adyacente y sangre periférica

### **Tiempo de ejecución**

Se registrarán los resultados obtenidos en una matriz creada en Microsoft Excel de acuerdo con lo descrito en el cuadro de variables durante la gestión 2021

#### **1. Análisis estadístico:**

Se aplicará estadística descriptiva con medidas de tendencia central de los resultados obtenidos comparadas con lo descrito en la literatura publicada, los valores máximos y mínimos y la desviación estándar para cada variable mediante el software Microsoft Excel. Para realizar todas estas pruebas se utilizó el paquete estadístico SPSS Statistics® versión 25.0. de IBM

## CRITERIOS.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes femeninas con diagnóstico de cáncer de mama cualquier estadio
- Mayores de 18 años
- Que tenga diagnóstico histológico
- Diagnóstico histológico que confirme cáncer de mama invasivo (tipo y grado).
- Histología compatible con cáncer con carcinoma ductal y carcinoma lobulillar. □  
Tumor unilateral o bilateral

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Mujeres con cáncer de mama in situ.
- Muestra tumoral no disponible o inadecuada.
- Tejido sano no disponible
- Paciente con respuesta patológica completa.

### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

1. Solicitud del paciente para no seguir participando
2. Falta de datos para un adecuado análisis

### Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra

Tomando en cuenta el estudio de Chernyy V. et al.

*(Chernyy V, Pustyl'nyak V, Kozlov V, Gulyaeva L. Increased expression of miR-155 and miR-222 is associated with lymph node positive status. J Cancer 2018; 9(1):135-140. doi:10.7150/jca.22181)*

Se realizó revisión de literatura en el que se incluyeron 80 muestras y donde se encontró una mediana en el incremento de 1.24 (Rango 1.14-1.55,  $p < 0.001$ ) veces la expresión de miRNA 222 en comparación con el tejido sano

## VARIABLES.

<b>Definición conceptual</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidad de medición</b>	<b>Definición operacional</b>
<b>Edad</b>	Cuantitativa	Discreta	Años	Tiempo transcurrido en años entre el nacimiento y al momento del estudio.
<b>Etapa clínica</b>	Cualitativa	Ordinal	I, II, III, IV	Ver anexo.
<b>Subtipo histológico</b>	Cualitativa	Nominal	Carcinoma ductal infiltrante. Carcinoma lobulillar infiltrante.	Carcinoma ductal infiltrante: lesiones caracterizadas por cordones y nidos de células con formación de glándulas y características citológicas que varían de leves a altamente malignas. Carcinoma lobulillar infiltrante: se caracteriza por células pequeñas que infiltran insidiosamente el estroma mamario de tejido adiposo individualmente y en patrón de una sola fila.
<b>Grado tumoral</b>	Cualitativo.	Ordinal	Grado 1, grado 2, grado 3.	De acuerdo a la suma de los puntajes obtenido de los parámetros utilizados en la escala de Scarff Bloom Richardson modificada (formación de túbulos, grado

nuclear, número de mitosis) se clasificaran de la siguiente forma:  
 Grado I: 3 a 5 puntos.  
 Grado II: 6 a 7 puntos.  
 Grado III: 8 a 9 puntos.

<b>Fenotipo tumoral</b>	Cualitativa	Nominal	Luminal A, Luminal B, Her2 sobreexpresado, Triple negativo.	Luminal A: Receptores de estrógeno positivo, receptores de progesterona >20%, Her2 negativo, Ki 67 <20%, grado tumoral 1 o 2. Luminal B: Receptores de estrógeno positivo, receptores de progesterona <20%, Her2 negativo o positivo, Ki 67 >20%, grado tumoral 3. HER 2 sobreexpresado: Receptores de estrógeno y progesterona negativos, Her2 sobreexpresado. Triple negativo: Receptores de estrógeno y progesterona negativos, HER 2 negativo.
<b>Ki 67</b>	Cuantitativa	Discreta	Porcentaje	Índice de proliferación celular.
<b>Etapa patológica</b>	Cualitativa	Ordinal	I, II, III, IV	TNM
<b>Ganglios con metástasis</b>	Cuantitativa	Discreta	Número	Número de ganglios con células malignas.
<b>Permeación linfática</b>	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente.	Presencia de células tumorales dentro de la luz de los vasos linfáticos intratumorales.
<b>Permeación vascular</b>	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente.	Presencia de células tumorales dentro de la luz del endotelio de los vasos sanguíneos intratumorales.
<b>Expresión miRNA 222</b>	Cuantitativa	Discreta	Resultado obtenido mediante el análisis de Doble Delta CT.	Expresión génica relativa.

## RESULTADOS

miRNA oncogenicos	Chr	Tumor	Ojetivo	Notas
miR-17-92	13q23.1	Cáncer de mama	HBPI	MiR-17/92 inhibe HBPI regula la invasión activando Wnt / $\beta$ -catenina.
miR-222/221		Cáncer Xp11.3 también	de mama FOXO3A	MiR-222/221 apunta a FOXO3A para suprimir p27 (Kip1) a nivel transcripcional. MiR-221/222 promueve la EMT contribuyendo al comportamiento clínico más agresivo de
			TRSP1	los cánceres de mama de tipo basal.
miR-21	17q23.1	Cáncer de mama	JUGADOR	miR-221/222 reprime Dicer en cánceres de mama ERa negativos.
			TPM1	La supresión de mir-21 inhibe el crecimiento tumoral
			PDCD4	miR-21 suprime PDCD4 para controlar la apoptosis.
miR-155		Cáncer 21q21.3 inflamación y el cáncer.	SPRY1	Los ratones sin MiR-21 mostraron una reducción significativa en la formación de papiloma en comparación con los ratones de tipo salvaje.
			de mama SOCS1	el miR-155 puede servir como puente entre la
				MiR-155 se dirige a WEE1 y mejora las tasas de mutación al disminuir la eficiencia de

WEE1 los mecanismos de protección del ADN.  
Los vínculos moleculares entre miR-155 y FOXO3a afectan la supervivencia celular

FOXO3a y la respuesta a la quimioterapia.

miRNA supresores	Chr	Tumor	Ojetivo	Notas
miR-15/16	13q14.2	Cáncer de mama	WIP1	MiR-16 regula la fosfatasa Wip1 en la respuesta al daño del ADN y la tumorigénesis mamaria.
epigenética.		Cáncer de mentación positiva que	La inflamación activa un circuito de retroali	Familia Let-7 21q21.1 mama Il6 mantiene el estado de transformación
familia miR-200	12p13.31	Cáncer de mama	SUZ12	La vía miR-200b-Suz12-cadherina mantiene el crecimiento y la invasividad de las células madre del cáncer.
			FN1, LEPR	
			NTRK2,	MiR-200c inhibe la motilidad celular y la resistencia a anoikis.
			ARHGAP19	

## CONCLUSIONES

- La revisión de la literatura nos informa que los miARN muestran una desregulación de todos los tumores, incluidos los más comunes, como los cánceres de pulmón, mama, próstata y gastrointestinal.
- Los miARN juegan un papel en casi todos los aspectos de la biología del cáncer, incluida la proliferación, apoptosis, invasión / metástasis y angiogénesis, con la identificación de firmas de miARN definitivas para todos los tumores mediante estudios de perfiles amplios y completos, nos permitirán la identificación de biomarcadores de diagnóstico y pronóstico claros que nos pueden ayudar a los médicos en la evaluación y terapéutica de cada paciente.
- La identificación de las dianas de los miARN implicados en el cáncer, son cruciales para la expresión del fenotipo maligno y las células cancerosas dependen de su desregulación para la proliferación y supervivencia, nos ayudara a mejorar las pruebas de diagnóstico y la atención de los trastornos genéticos - Las nuevas variantes pueden ser factores de predisposición genética para el desarrollo, establecimiento y progresión del cáncer de mama.
- El desarrollo de terapias basadas en miARN para el tratamiento del cáncer, con esta nueva clase de terapéutica nos podemos enfrentar, para el manejo personalizado del cancer en cada una de las pacientes de manera personalizada. Nuestros resultados establecidos pueden contribuir con éxito al manejo del paciente y, en última instancia, conducir a la prolongación de la vida de los pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 2.CA Cancer J. Clin. 2020, 68, 394–424. [CrossRef] [PubMed]
2. [Annu Rev Pathol. 2014; 9: 287–314.](#) MicroRNAs in Cancer [Gianpiero Di Leva](#), <sup>1</sup> [Michela Garofalo](#), <sup>1, #</sup> y [Carlo M. Croce](#) <sup>1</sup>. Publicado en línea el 25 de septiembre de 2013. doi: [10.1146 / annurev-pathol-012513-104715](#)
3. MicroRNAs Contribute to Breast Cancer Invasiveness: Ivana Fridrichova \* Iveta Zmetakova Publicado en línea el 31 de octubre de 2019. doi: [10.3390 / cells8111361](#)
4. [MicroARN circulantes regulados a la baja después de la cirugía: posibles biomarcadores no invasivos para el diagnóstico y pronóstico del cáncer de mama temprano](#) [Yaohui Wang](#) Doi: [10.1038 / s41420-018-0089-7](#)
5. [El perfil de miARN obtenido por secuenciación de próxima generación en pacientes con cáncer de mama metastásico puede predecir la respuesta a los tratamientos sistémicos.](#) Int J Mol Med. Octubre de 2019; 44 (4): 1267-1280. doi: 10.3892 / ijmm.2019.4292
6. [MicroRNAs and breast cancer malignancy: An overview of miRNA-regulated cancer processes leading to metastasis](#)  
Atlantic Cancer Research Institute, Moncton, NB, Canada  
DOI 10.3233/CBM-120291
7. [MicroRNA-143 is Associated With Pathological Complete Response and Regulates Multiple Signaling Proteins in Breast Cancer](#)  
Technology in Cancer Research & Treatment Volume 18: 1-11 <sup>a</sup> The Author(s) 2019  
Article reuse guidelines: [sagepub.com/journals-permissions](#) DOI: 10.1177/1533033819827309
8. [Downregulated circulating microRNAs after surgery: potential noninvasive biomarkers for diagnosis and prognosis of early breast cancer](#)  
Wang et al. Cell Death Discovery (2019) 5:21 DOI 10.1038/s41420-018-0089-7
9. [microRNAs in breast cancer development and treatment](#) Cancer Treat Rev (2013), [http://dx.doi.org/ 10.1016/j.ctrv.2013.11.002](#)

10. Molecular pathogenesis of breast cancer: impact of miR-99a-5p and miR-99a-3p regulation on oncogenic genes Accepted: 9 October 2020  
Journal of Human Genetics <https://doi.org/10.1038/s10038-020-00865>
11. MicroRNA profiling as a tool to understand prognosis, therapy response and resistance in breast cancer EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 44 (2008) 2753 – 275 doi:10.1016/j.ejca.2008.09.037
12. Breast cancer and microRNAs: therapeutic impact  
The Breast 20 (2011) S3, S63–S70
13. El doble direccionamiento de genes ANGPT1 y TGFBR2 por miR-204 controla la angiogénesis en el cáncer de mama 5 de octubre de 2016; 6: 34504. doi: 10.1038 / srep34504.
14. El miR-944 promueve la supresión de la migración celular mediante el direccionamiento de SIAH1 y PTP4A1 en células de cáncer de mama 4 de julio de 2016; 16: 379. doi: 10.1186 / s12885-016-2470-3. [Ali Flores-Pérez](#)<sup>1</sup>, [Laurence A Marchat](#)<sup>2</sup>, [Sergio Rodríguez-Cuevas](#)
15. Papel de los microARN en la regulación de las células madre del cáncer de mama Neoplasia biológica de la glándula mamaria Marzo de 2012; 17 (1): 15-21. doi: 10.1007 / s10911-012-9242-8. Epub 2012 14 de febrero.
16. Los microARN y la malignidad del cáncer de mama: una descripción general de los procesos de cáncer regulados por miARN que conducen a la metástasis Biomark de cáncer. 2012; 11 (6): 269-80. doi: 10.3233 / CBM-120291.
17. MicroARN y cáncer de mama: una descripción general de los procesos de cáncer regulados por miARN que conducen a la metástasis [Cancer Biomarkers](#) , vol. 11, no. 6, págs.269-280,2012DOI: 10.3233 / CBM-120291
18. Los microARN y la malignidad del cáncer de mama: una descripción general de los procesos de cáncer regulados por miARN que conducen a la metástasis Biomark de cáncer. 2012; 11 (6): 269-80. doi: 10.3233 / CBM-120291.
19. Una firma de microARN asociada con una respuesta patológica completa al nuevo régimen de terapia neoadyuvante en el cáncer de mama triple negativo Biol tumoral, Junio de 2017; 39 (6): 1010428317702899. doi: 10.1177 / 1010428317702899.
20. [El miR-944 promueve la supresión de la migración celular mediante el direccionamiento de SIAH1 y PTP4A1 en células de cáncer de mama](#) [BMC Cancer](#). 2016. PMID: 27377268