



---

---

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

**Facultad de Medicina**

**Licenciatura en Biomedicina**

**Instituto de Fisiología**

**Laboratorio de Neuroendocrinología**

**“La importancia de los miARNs en la regulación y progresión  
tumoral de células de cáncer de mama”**

Tesis para obtener el grado de:

**Licenciado en Biomedicina**

Presenta:

**David Eduardo Pérez Calderas**

Director:

**D.C. Eduardo Monjaraz Guzmán**

Puebla de Zaragoza, México, enero de 2022

## Índice de contenido

I. RESUMEN.....	1
II. DESARROLLO .....	3
1. microARNs.....	3
1.1 Generalidades .....	3
1.2 Antecedentes Históricos .....	3
1.3 Biogénesis .....	4
a) Vía Canónica.....	6
b) Vías No Canónicas.....	6
1.4 Nomenclatura .....	6
1.5 Función de los miARNs .....	7
2. Cáncer .....	9
2.1 Generalidades .....	9
2.2 Carcinogénesis .....	10
2.3 Epidemiología .....	11
3. Cáncer de mama .....	12
3.1 Generalidades .....	12
3.2 Epidemiología .....	13
3.3 Clasificación.....	13
4. Relación de los miARNs y cáncer.....	15
5. miARNs relacionados a la progresión del cáncer de mama .....	18
5.1 miARNs relacionados a la proliferación celular y progresión del ciclo celular .....	18
5.2 miARNs relacionados a la invasión, migración y metástasis.....	23
5.3 miARNs relacionados a la evasión de la muerte celular y regulación de la apoptosis.....	29
5.4 miARNs relacionados a la hipoxia y la inducción de la angiogénesis .....	32
5.5 miARNs relacionados a la reprogramación del metabolismo energético.....	33
5.6 miARNs relacionados a la inmortalidad replicativa.....	36
5.7 miARNs relacionados a la evasión de la respuesta inmune y al estado de inflamación .....	36
5.8 miARNs relacionados a la regulación de la resistencia terapéutica .....	38
6. Aplicaciones clínicas de los miARNs .....	42
6.1 miARNs extracelulares como biomarcadores .....	42
6.1.2 miARNs como biomarcadores de cáncer de mama.....	43
6.2 Terapia genómica dirigida a miARNs.....	45

6.1.2 Terapia genómica dirigida a miARNs en cáncer de mama .....	46
III. CONCLUSIONES .....	48
IV. PERSPECTIVAS .....	50
V. ANEXOS.....	51
Anexo A. miRs relacionados a la regulación del ciclo celular, proliferación, migración, invasión y metástasis .....	51
Anexo B. miRs relacionados a la evasión de la muerte celular y regulación de la apoptosis .....	58
Anexo C. miRs relacionados a la hipoxia y la inducción de la angiogénesis .....	60
Anexo D. miRs relacionados a la reprogramación del metabolismo energético.....	61
Anexo E. miRs relacionados a la evasión de la respuesta inmune y al estado de inflamación .....	62
VI. BIBLIOGRAFÍA .....	63

## Índice de figuras

Figura 1. Biogénesis de los miARNs. ....	5
Figura 2. Características de las células tumorales.....	9
Figura 3. Mecanismos regulatorios de microARNs oncogénicos y supresores tumorales.....	16
Figura 4. miARNs relacionados a la regulación del ciclo celular. ....	19
Figura 5. miARNs relacionados a la dinámica del citoesqueleto.....	24
Figura 6. miARNs relacionados al estado de hipoxia e inducción.....	33
Figura 7. miARNs relacionados a la regulación de metabolismo. ....	35
Figura 8. miARNs relacionados a la evasión de la respuesta inmune.....	37

## Índice de tablas

Tabla 1. Incidencia y mortalidad del cáncer a nivel mundial para ambos sexos.....	11
Tabla 2. Clasificación de los subtipos de cáncer de mama .....	14
Tabla 3. Clasificación molecular de los subtipos de cáncer de mama en líneas celulares .....	15
Tabla 4. miRs relacionados a la resistencia al tratamiento.....	41
Tabla 5. Expresión diferencial de miARNs con potencial de biomarcadores de cáncer de mama. ..	44
Tabla 6. Estrategias terapéuticas basadas en miARNs para cáncer de mamá. ....	47
Tabla 6. OncomiRs relacionados a la regulación del ciclo celular, proliferación, migración, invasión y metástasis .....	51
Tabla 7. TsmiRs relacionados a la regulación del ciclo celular, proliferación, migración, invasión y metástasis .....	53
Tabla 8. miRs relacionados a la evasión de la muerte celular y regulación de la apoptosis .....	58
Tabla 9. miRs relacionados a la hipoxia y la inducción de la angiogénesis.....	60
Tabla 10. miRs relacionados a la reprogramación del metabolismo energético .....	61
Tabla 11. miRs relacionados a la evasión de la respuesta inmune y al estado de inflamación .....	62

## I. RESUMEN

Las secuencias más estudiadas del genoma humano son aquellas correspondientes a los genes codificantes de proteínas que representan alrededor del 2% total del ADN de las células humanas; el llamado ADN “basura”, ha tomado relevancia dado que la porción no codificante del genoma tiene una función crucial en la modulación de diversos procesos fisiológicos y patológicos, que van desde el desarrollo embrionario hasta la progresión de neoplasias (Peng & Croce, 2016).

Los ARNs no codificantes se pueden dividir en dos clases según su tamaño: a) ARNs no codificantes cortos con una longitud menor de 200 nucleótidos como los microARNs (miARN), ARNs de transferencia (ARNt), ARNs asociados a piwi (piARNs) y ARNs pequeños nucleares (snoARNs); y b) ARNs no codificantes largos, con una longitud mayor a 200 nucleótidos. Los miARNs son los ARN no codificantes pequeños más ampliamente estudiados (Catalanotto, Cogoni, & Zardo, 2016; W. Tan et al., 2018)

Los miARNs desempeñan un papel fundamental en la regulación de la expresión genética, al inhibir la traducción del ARN mensajero a proteína (Catalanotto et al., 2016); participan en diversos procesos celulares tales como la diferenciación celular, proliferación y apoptosis, por lo que la desregulación de un miARN o grupo de miARNs puede llegar a tener un impacto directo sobre la homeostasis celular y favorecer el desarrollo de múltiples enfermedades. La literatura muestra que cambios en los perfiles de expresión de los miARNs contribuyen a diferentes patologías, entre las que se encuentran enfermedades autoinmunes, cardiovasculares, óseas, neurodegenerativas y particularmente, el cáncer (Bhaskaran & Mohan, 2014; Peng & Croce, 2016)

El cáncer es un problema de salud pública a nivel mundial (IACR, 2020c) que se caracteriza por el crecimiento y diseminación incontrolada de células malignas. Las células transformadas desafían los controles celulares normales, son capaces de invadir el tejido circundante y colonizar órganos distantes. Es una enfermedad genética compleja e involucra una alteración entre los dos principales grupos de genes regulatorios de la proliferación celular: los oncogenes y los genes supresores de tumores, cuya traducción puede ser modulada por los miARNs (Macfarlane & Murphy, 2010; Mitrus, Bryndza, Sochanik, & Szala, 2012).

Dentro de los diferentes tipos de cáncer, el cáncer de mama es el tipo de cáncer de mayor incidencia en las mujeres adultas, y representa además, la quinta causa de muerte relacionada al cáncer a nivel mundial (IACR, 2020a). Este cáncer se caracteriza por ser una enfermedad altamente heterogénea a nivel molecular (Harbeck et al., 2019), por lo que a pesar de los esfuerzos y avances realizados con el objetivo de un mejor entendimiento de las bases biológicas y causas que rigen a esta patología, que

den lugar al desarrollo de métodos diagnósticos y de tratamiento, aún falta mucho que dilucidar sobre los procesos que participan en su iniciación, desarrollo y progresión del cáncer de mama.

Debido al creciente número de publicaciones relacionadas a la función de los miARNs y su probable papel en la fisiopatología del cáncer de mama, así como de los avances tecnológicos que han permitido una mejor aproximación al entendimiento de la función de estas moléculas regulatorias en el contexto celular, se propuso, en el presente trabajo, explorar la participación de los miARNs en la patogénesis y progresión tumoral de las células de cáncer de mama, así como el papel regulatorio postranscripcional de varios de los miARNs involucrados en las vías celulares relacionadas al cáncer y sus potenciales aplicaciones clínicas.

## II. DESARROLLO

### 1. microARNs

#### 1.1 Generalidades

La función del ácido ribonucleico (ARN) no se limita al proceso de la traducción, actuando como molécula intermediaria en la síntesis de proteínas (como el caso del ARN mensajero) o como molécula efectora (ARN de transferencia y ARN ribosomal), sino que también influye en la regulación postranscripcional de múltiples genes, en su modalidad de ARNs no codificantes (ncARNs). Los ncARNs se dividen en clases, según su extensión: ncARN cortos, que tienen < 200 nucleótidos de longitud, y ncARN largos (lncARNs), que tienen > 200 nucleótidos de longitud (O'Brien, Hayder, Zayed, & Peng, 2018).

Dentro de las diferentes clases de moléculas de ncARNs, los microARNs (miARNs) son el grupo de ncARNs más pequeños (constituidos por menos de 30 nucleótidos) y los más ampliamente estudiados (Catalanotto et al., 2016). Los miARNs están evolutivamente altamente conservados y tienen como principal función la regulación postranscripcional de la expresión génica (Bhaskaran & Mohan, 2014) y, en consecuencia, son determinantes del transcriptoma celular (Pogue, Clement, Hill, & Lukiw, 2014).

Estructuralmente, se componen de una cadena única de 19 a 24 ribonucleótidos de longitud con una secuencia variable de adenina, guanina, citosina y uridina (Bhaskaran & Mohan, 2014). Los miARNs reconocen y se unen a ARNs mensajeros (ARNm) específicos, mediante puentes de hidrógeno debido a la complementariedad de los ribonucleótidos localizados en la región UTR del extremo 3' del ARNm, esta unión origina un segmento bicatenario que interfiere con la maquinaria de traducción y por lo tanto regula a la baja su traducción (Pogue et al., 2014).

#### 1.2 Antecedentes Históricos

El primer miARN fue descubierto por Ambros, Lee y colaboradores en el nematodo *Caenorhabditis elegans* en 1993 (O'Brien et al., 2018). En este organismo la disminución de la expresión de la proteína LIN-14 es esencial en la progresión de estado larval, la regulación a la baja de esta proteína se debe a la actividad transcripcional del gen *lin-4*, cuyo transcrito genera dos ARNs: uno de 21 ribonucleótidos y otro de 62 ribonucleótidos de longitud; el ARN largo forma una estructura en asa precursora del ARN de 21 ribonucleótidos que posee una secuencia antisentido complementaria para algunas secuencias de la región 3' UTR del ARNm de LIN-14; la unión entre estas dos secuencias

complementarias, forma una estructura bicatenaria, que disminuye la síntesis de la proteína LIN-14 sin causar cambios en los niveles del ARNm (Bhaskaran & Mohan, 2014; O'Brien et al., 2018).

Posteriormente, en el año 2000, se descubrió que el miARN let-7 también es esencial para el desarrollo larvario tardío de *C. elegans*, por lo que este nuevo modelo de regulación de la expresión génica en un principio se identificó como particular para esta especie (Bhaskaran & Mohan, 2014). A partir de la publicación del trabajo de Ambros y Ruvkun, se han identificado en plantas y hasta en seres humanos, genes homólogos cuyos transcritos dan lugar a ARNs no codificantes con esta función regulatoria (O'Brien et al., 2018). El reconocimiento y conformación de la existencia de estas pequeñas moléculas de ARN, actualmente llamadas miARNs, dio lugar a la investigación de las funciones de estas moléculas en diversos modelos y a la caracterización de un número creciente de miembros de este tipo de ARNs.

La Universidad de Manchester ubicada en Reino Unido creó, en el año 2002, la base de registro de datos llamada *miRBase* con el objetivo de formar un repositorio en línea para la información relacionada con las secuencias de miARNs, su consulta, nomenclatura y la predicción de secuencias blanco con ARNm (Ambros et al., 2003). Actualmente, la *miRBase* versión 22.1 posee 38,589 registros de secuencias de miARN detectados en 271 organismos (<http://www.mirbase.org>).

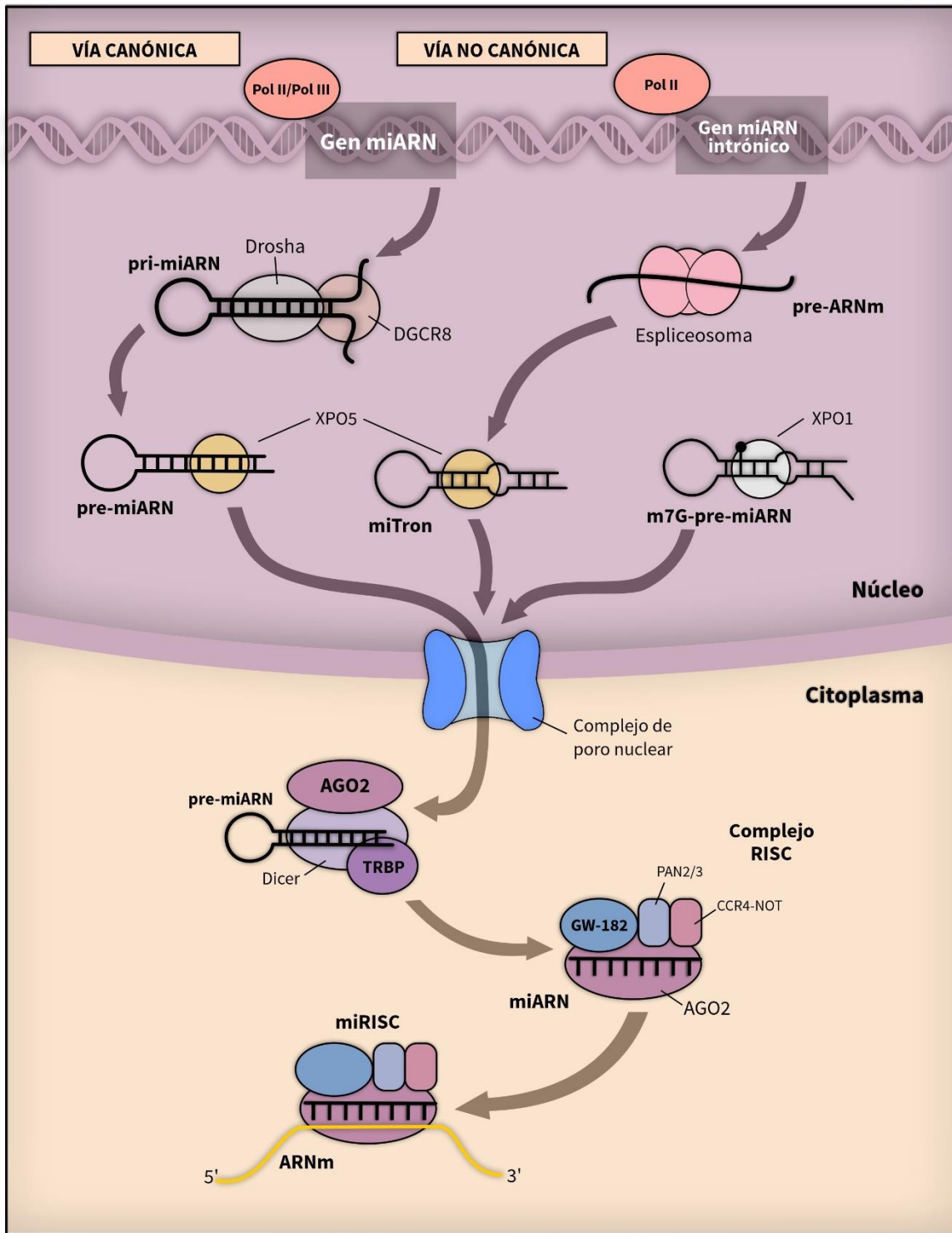
### 1.3 Biogénesis

Los miARNs pueden dividirse con relación a su localización genómica en: miARN intragénicos y miARN intergénicos. Aproximadamente la mitad de los miARNs son del tipo intergénicos existiendo, por un lado, como grupos de genes de miARNs (clusters) de transcripción independiente en diferentes regiones del genoma, sobre todo en el considerado ADN “basura”, que se transcriben como un único transcrito policistrónico que se fragmenta en diversos miARNs o, por otro lado, pueden existir como genes únicos de miARN, bajo el control de sus propios promotores. Por su parte, los miARNs intragénicos son procesados principalmente a partir de intrones y algunos pocos exones de genes codificantes de proteínas como parte de la transcripción del pre-ARNm (Lao & Le, 2020; Macfarlane & Murphy, 2010; O'Brien et al., 2018).

La mayoría de los genes de miARNs son transcritos por la ARN polimerasa II, pero algunos pueden transcribirse por la ARN polimerasa III que sintetiza, a su vez, otros ARNs no codificantes relacionados a regulación de la proliferación y del ciclo celular (Macfarlane & Murphy, 2010). Estos genes se transcriben a partir de una secuencia de ADN en miARNs primarios (pri-miARNs) y se procesan en miARNs precursores (pre-miARNs) y posteriormente en miARNs maduros, llevándose



a cabo la primer fase en el núcleo y la segunda fase en el citosol (Lao & Le, 2020) mediante escisiones realizadas por dos ribonucleasas de clase III: *Drosha* y *Dicer* (Macfarlane & Murphy, 2010).



**Figura 1. Biogénesis de los miARNs.**

Modificado de Macfarlane & Murphy, 2010; O'Brien et al., 2018.

#### a) Vía Canónica

La vía canónica es la ruta principal para la síntesis de los miARNs (Lao & Le, 2020; O'Brien et al., 2018), comienza con la producción de una larga molécula de ARN (~100 bases) por parte de la RNA polimerasa II, a la cual se denomina miRNA primario (pri-miRNAs) (Cai et al., 2004; Lee et al., 2004), que es escindida por *Drosha* y *DGCR8* como cofactor (Landthaler et al., 2004). *Drosha* corta de forma asimétrica el pri-miRNA en los sitios cercanos a la base de la estructura primaria en forma de asa, resultando así una molécula denominada precursora de miRNA (pre-miRNA) de aproximadamente 60 a 70 ribonucleótidos (Cai et al. 2004.; Denli et al., 2004). El pre-miRNA es exportado al citoplasma de manera activa por la proteína Exportina-5 dependiente de Ran-GTP (Kim et al., 2009; Okada et al., 2009). Una vez en el citoplasma, los pre-miRNA son reconocidos por un complejo de procesamiento formado por *Dicer*, TRBP (proteína de unión a RNA en respuesta a transactivación) y la PRKRA (proteína cinasa activadora dependiente de RNA de cadena doble inducible por interferón), generando así un dúplex de miRNA de ~22 ribonucleótidos (Grishok et al., 2001; Hutvagner et al., 2001). El dúplex de miRNA, contiene una cadena de miRNA madura, llamada cadena guía y su cadena complementaria, la cadena pasajera (miARN\*) (Chendrimada et al., 2005). La cadena madura se incorpora al complejo ribonucleoproteico conocido como RISC (Complejo de Silenciamiento Inducido por ARN), conformado por la proteína Argonauta 2 (AGO2), TRBP, *Dicer* y PRKRA (Khvorova et al., 2003; Schwarz et al., 2003) que en conjunto conforman la maquinaria catalítica responsable de la degradación del mRNA diana y/o de la inhibición de la traducción, que cuando actúa con un miRNA es conocido como miRISC. Por último, la cadena pasajera es degradada a nivel citoplasmático (Khvorova et al. 2003) (Figura 1).

#### b) Vías No Canónicas

Se han descrito múltiples vías no canónicas para la síntesis de miARN, se caracterizan por la utilización de diferentes combinaciones de proteínas involucradas en la vía canónica, principalmente *Drosha*, *Dicer*, Exportina-5 y Argonauta 2 (Catalanotto et al., 2016; Lao & Le, 2020; Macfarlane & Murphy, 2010; O'Brien et al., 2018) (Figura 1).

### 1.4 Nomenclatura

Los miARNs se nombran usando el prefijo “miR”, con la R en mayúscula, específicamente cuando se hace referencia al miARN maduro, y con el prefijo “mir”, en minúscula, cuando se hace referencia a sus moléculas precursoras: pri-mir y pre-mir (Ambros et al., 2003). Los genes que codifican para los miARN se nombran igualmente que los otros genes, con el prefijo de tres letras en mayúsculas,

itálicas o subrayado dependiendo de las convenciones de nomenclatura de cada organismo (Griffiths-Jones, Grocock, van Dongen, Bateman, & Enright, 2006). Además, cada miARN posee un número único de identificación que se designa de manera secuencial, donde miARNs idénticos poseen el mismo número de identificación independientemente del organismo (Ambros et al., 2003; Griffiths-Jones et al., 2006), este número puede designarse a miARNs con secuencias ortólogas casi iguales, a consideración del investigador, y para secuencias muy idénticas dentro de una misma especie, puede designarse el mismo número de identificación y sus genes son distinguidos por un sufijo ya sea una letra y/o número en relación a las convenciones de nomenclatura del organismo (Griffiths-Jones, Grocock, van Dongen, Bateman, & Enright, 2006), para las secuencias parálogas, que difieren en una o dos posiciones se les asigna como sufijo una letra y a distintos loci que dan lugar a miARNs idénticos se les asigna como sufijo un número. Adicionalmente, en las publicaciones o bases de datos, cada miARN utiliza un prefijo específico abreviado de 3 o 4 letras de identificación particular para cada especie (Ambros et al., 2003).

### *1.5 Función de los miARNs*

La regulación de la expresión génica es la función principal de los miARNs. Se ha estimado, por estudios de bioinformática, que los miARNs son capaces de modular más del 60% de los genes codificantes de proteínas del genoma humano a nivel de la traducción (Catalanotto et al., 2016). Un solo miARN puede regular a varios ARNm y varios miARNs pueden regular, en forma conjunta, un solo ARNm (Condrat et al., 2020; Macfarlane & Murphy, 2010).

En el citoplasma, el complejo miRISC, constituido por la cadena guía (miARN) y la proteína Argonauta 2, impide la traducción, promueve la degradación, así como la pérdida de la poliadenilación y de la capucha 5' del ARNm (Catalanotto et al., 2016; O'Brien et al., 2018).

La especificidad del miRISC se debe a su interacción complementaria con secuencias específicas del ARNm llamadas elementos de respuesta al miARN (MREs), un ARNm puede contener varios MREs (O'Brien et al., 2018) y localizarse tanto en el extremo 5'UTR, el extremo 3'UTR, así como en la región codificante del ARNm (Catalanotto et al., 2016; Lao & Le, 2020).

El nivel de apareamiento Watson-Crick de bases complementarias entre el miRISC y el ARNm determina el mecanismo de regulación y/o silenciamiento del ARNm (Condrat et al., 2020; Loh et al., 2019; Macfarlane & Murphy, 2010). La interacción completa de complementariedad induce la actividad endonucleasa de la proteína Argonauta 2 que escinde a la cadena única de ARNm para su degradación, esta actividad es más frecuente en las células vegetales, mientras que en las células de

mamíferos, la mayoría de las interacciones de los miARN y los MREs son incompletas, esta falta de coincidencia total, por un lado, previene la activación de la proteína Argonauta 2, y por otro lado, inhibe la traducción del ARNm (Lao & Le, 2020; O'Brien et al., 2018). Un solo microRNA, puede potencialmente regular diversos ARNm, y al mismo tiempo, un ARNm puede contener múltiples sitios de unión para miARN, por lo que un gran número de procesos biológicos son regulados por esta interacción (Condrat et al., 2020).

Los miRISC y y ARNm se localizan en múltiples compartimientos celulares: el retículo endoplásmico rugoso, la red trans-golgi, los lisosomas, las mitocondrias, el núcleo y los cuerpos P; estos últimos son los sitios principales donde se forman los complejos de silenciamiento, se caracterizan por ser regiones carentes de ribosomas y por una alta densidad de la enzimas encargadas de la degradación de los ARNm (Macfarlane & Murphy, 2010; O'Brien et al., 2018). En el núcleo, los miARNs cumplen con otras funciones: regulan el transcriptoma induciendo la degradación de moléculas de ARN, como los ARN largos no codificantes presentes en los nucleolos, y pueden regular la expresión génica activando o silenciando la transcripción de genes específicos, por lo que su función regulatoria no se limita solo a nivel postranscripcional (Catalanotto et al., 2016). Los miARNs también, pueden ser secretados al medio extracelular y actuar como reguladores endócrinos para modular diversos procesos celulares. Los miARNs circulantes (c-miRNAs) pueden encontrarse en vesículas como exosomas, microvesículas, cuerpos apoptóticos o asociados a proteínas, tales como lipoproteínas de alta densidad (HDL), nucleofosmina 1 (NPM1) y la proteína Argonauta 2 (AGO2). Estos miARNs extracelulares ejercen su función reguladora actuando como moléculas de señalización intercelular (Iftikhar & Carney, 2016).

La complejidad de los mecanismos por los cuales los miARNs regulan la expresión génica, en el núcleo y el citoplasma, se deben a una alteración en sus mecanismos de biogénesis y de degradación, que en su conjunto determinan su nivel de expresión. Los microRNAs tienen efecto en vías de señalización relacionadas a la diferenciación celular y la apoptosis, las cuales, a su vez, están relacionadas a diversas enfermedades y síndromes (Catalanotto et al., 2016; Macfarlane & Murphy, 2010).

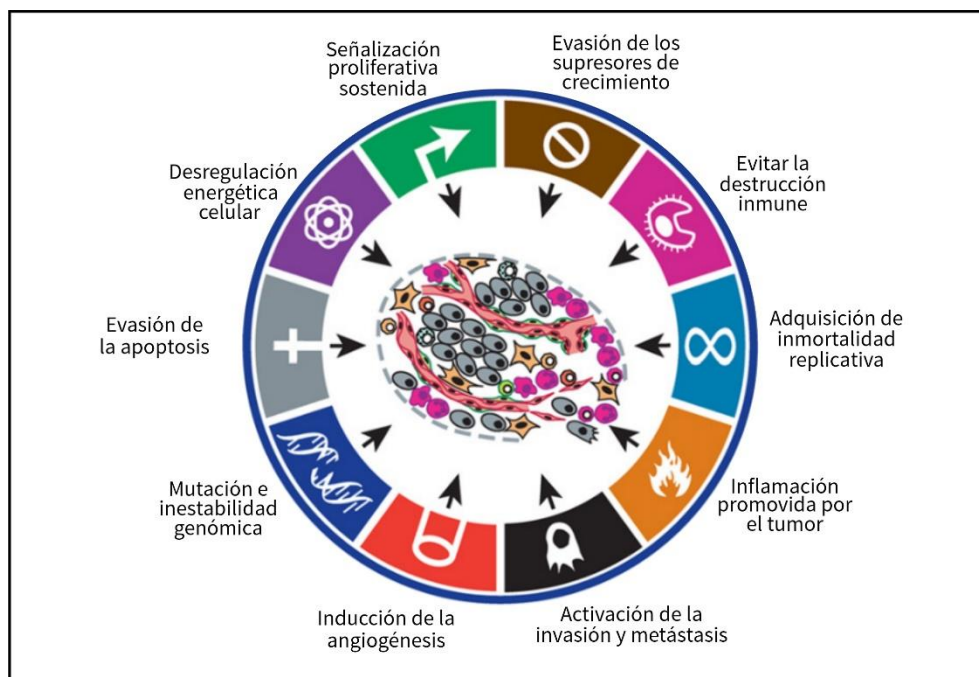
Los miARNs están implicados en la regulación del desarrollo embrionario y organogénesis, enfermedades infecciosas modulando la patogenicidad de los agentes causales, el proceso inflamatorio y la eficiencia de la respuesta inmune innata y adaptativa en el huésped, y en la patogénesis de desórdenes metabólicos, enfermedades cardíacas, neurodegenerativas, autoinmunes, genéticas y sobre todo en el desarrollo, progresión y metástasis del cáncer (Bhaskaran & Mohan, 2014; Loh et al., 2019).

## 2. Cáncer

### 2.1 Generalidades

La Organización Mundial de la Salud ha definido al cáncer como un grupo numeroso de enfermedades que se caracterizan por el proceso de crecimiento y diseminación incontrolada de células malignas, que pueden aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo, que se extienden más allá de sus límites habituales, invadiendo tejidos adyacentes u otros órganos distantes, proceso conocido como metástasis (OMS, 2021).

El origen del cáncer es multifactorial, y siendo una enfermedad de etiología heterogénea, la transformación de una célula normal a una célula tumoral es un proceso progresivo, que se inicia a partir de una lesión precancerosa para llegar a formarse un tumor maligno (OMS, 2021). Las células transformadas adquieren propiedades y capacidades diferenciales que les permiten sobrevivir, proliferar e invadir. Hanahan y Weinber en su revisión del 2011, proponen que el desarrollo de las propiedades tumorales de las células, son el resultado de la interacción tanto de factores genéticos, factores ambientales y de la adquisición de mutaciones consecuencia del daño al genoma (Hanahan & Weinberg, 2011) (Figura 2).



**Figura 2. Características de las células tumorales.**

Modificado de Hanahan & Weinberg, 2011

## 2.2 Carcinogénesis

La evolución del cáncer presenta varias etapas, es iniciado por la acumulación progresiva de mutaciones, anormalidades genéticas y epigenéticas, que impactan en la expresión de múltiples genes relacionados con la supervivencia, proliferación, diferenciación y muerte celular (Vogelstein & Kinzler, 2004; L. H. Wang, Wu, Rajasekaran, & Shin, 2018). El mecanismo exacto de inicio se desconoce a detalle, pero se sabe que el proceso de carcinogénesis principia cuando una célula competente para la replicación adquiere mutaciones que le otorgan una ventaja de crecimiento selectivo (Mitrus et al., 2012; Vogelstein & Kinzler, 2004).

A nivel celular, se han desarrollado dos modelos para explicar el crecimiento tumoral: a) el modelo de evolución clonal, y b) el modelo de célula madre cancerosa (CSC). El primer modelo considera la adquisición continua de variaciones genéticas heredables, por mutaciones somáticas, y la selección clonal de aquellas células cuyas alteraciones del genoma, no son neutrales o letales, sean ventajosas para desarrollo de la neoplasia (Mitrus et al., 2012). El segundo modelo, considera a las células madre cancerosas, como las células precursoras que inician y mantienen la progresión tumoral (Harbeck et al., 2019; Mitrus et al., 2012).

La tasa de mutación varía entre los diferentes tipos de cáncer, la mayoría de los tumores llegan a presentar entre 1,000 a 20,000 mutaciones somáticas puntuales, de pocas a cientos de inserciones, deleciones y reordenamientos genómicos. Las mutaciones surgen por errores en la replicación del ADN o por daños que no se repararon de manera correcta. El daño al ADN puede ser causado por factores exógenos, tales como compuestos químicos, luz ultravioleta, radiación ionizante o por factores endógenos, como especies reactivas de oxígeno, derivados de aldehídos, errores en la división celular, alteraciones en las enzimas que participan en la reparación o replicación del ADN (Martincorena & Campbell, 2015). La base de datos, *Cancer Gene Census* del Instituto Sanger del Reino Unido (<https://cancer.sanger.ac.uk/census>), reporta que aproximadamente el 1.6% de todos los 22,000 genes funcionales del genoma humano, muestran mutaciones recurrentes en el cáncer y que de estos, el 90% (318 genes), se deben a mutaciones somáticas, de los cuales solo tres genes están mutados en más del 10% de los pacientes registrados con algún tipo de cáncer: *TP53* (36.1%), *PIK3CA* (14.3%) y *BRAF* (10%) (CGC, 2021; Martincorena & Campbell, 2015).

Alteraciones en los niveles de expresión de tres tipos de genes, son responsables de la carcinogénesis: a) oncogenes, b) genes supresores de tumores y, c) genes de estabilidad, también llamados guardianes “gatekeepers”. El efecto de estos genes a nivel fisiológico es impulsar el proceso neoplásico al

aumentar el número de células tumorales, ya sea estimulando la proliferación celular o inhibiendo la muerte celular. Tenemos por ejemplo que:

- a) Oncogenes: los protooncogenes generalmente están involucrados en vías que promueven el crecimiento celular, las mutaciones en estos son dominantes y las versiones mutadas de estos genes se conocen como oncogenes ya que exacerban la replicación y supervivencia celular (Vogelstein & Kinzler, 2004; L. H. Wang et al., 2018).
- b) Genes supresores de tumores: limitan el crecimiento y división celular; las mutaciones reducen la actividad del gen y por lo tanto de su producto, por lo que la alteración en la expresión de estos puede dar lugar al desarrollo de cáncer (L. H. Wang et al., 2018).
- c) Genes de estabilidad: son responsables de reparar errores cometidos durante la replicación normal del ADN o inducidos por la exposición a mutágenos. Su función es mantener las alteraciones genéticas al mínimo y, por lo tanto, cuando se inactivan, la tasa de mutaciones es mayor (Vogelstein & Kinzler, 2004).

### 2.3 Epidemiología

El Observatorio Global de Cáncer (GLOBOCAN) de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), reportó que en el año 2020 se presentaron 19.3 millones de nuevos casos de cáncer y 10 millones de muertes por esta causa. Los datos fueron recabados en 186 países, en la población de ambos sexos y en todos los grupos de edad. GLOBOCAN estima que para el año 2040, estos datos aumentarán de manera significativa, con una incidencia de 30.2 millones de nuevos casos de cáncer, y la muerte de 16.3 millones de personas a nivel mundial. En cuanto a la distribución global para ambos sexos, se pueden observar los datos en la siguiente tabla:

**Tabla 1. Incidencia y mortalidad del cáncer a nivel mundial para ambos sexos.**

Región geográfica	Incidencia (%)	Mortalidad (%)
Asia	49.3	58.3
Europa	22.85	19.6
América del Norte	13.3	7
América Latina y el Caribe	7.6	7.2
África	5.7	7.1

Referencia: IACR, 2020c

Entre los diferentes tipos de cáncer, el cáncer de mama es el cáncer diagnosticado con mayor frecuencia, con el 11.7% del total de casos, seguido del cáncer de pulmón (11.4%), colorrectal (10%), próstata (7.3%) y estómago (5.6%). El cáncer de pulmón, es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, correspondiente al 18% del total de fallecimientos, seguido de cáncer colorrectal (9.4%), hígado (8.3%), estómago (7.7%) y glándula mamaria (6.9%) (IACR, 2020a).

### 3. Cáncer de mama

#### 3.1 Generalidades

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres y es una enfermedad altamente heterogénea a nivel molecular (Harbeck et al., 2019). Puede originarse en cualquier parte del tejido mamario, pero por lo general, se origina en las células de los lobulillos o unidades lobulillares terminales del conducto colector que son las unidades epiteliales funcionales de la glándula mamaria (por lo que es clasificado como un adenocarcinoma); esta neoplasia puede ser un *carcinoma in situ* si es localizado y no se ha expandido al resto del tejido mamario e *invasivo o infiltrante*, cuando se desarrolla un proceso metastático y se ha diseminado más allá de la membrana basal alrededor de la glándula mamaria (ACS, 2021).

Aproximadamente, el 10% de todos los casos de cáncer de mama son de carácter hereditario y están relacionados a la historia familia; las principales mutaciones y de alta prevalencia son en los genes supresores de tumores *BRCA1* y *BRCA2*, que muestran un patrón de herencia autosómico dominante (Crawford et al., 2017; Harbeck et al., 2019). Entre otros genes, identificados por secuenciación de mutaciones, relacionadas con el desarrollo de cáncer de mama de carácter hereditario se encuentran: *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11* y *TP53* (Crawford et al., 2017).

El análisis de las causas epigenéticas relacionadas al desarrollo del cáncer y datos epidemiológicos globales recolectados por Momenimovahed y Salehiniya, revela que los principales factores de riesgo para cáncer de mama son:

- Factores demográficos: principalmente el género, ya que es más común en mujeres, y la incidencia aumenta con la edad y alcanza su máximo en la edad de la menopausia.
- Factores reproductivos: edad de inicio de la menarca y de la menopausia, la nuliparidad y el primer embarazo tardío.
- Factores hormonales: el uso prolongado de anticonceptivos y terapias hormonales.



- Otros factores: como lo son la contaminación del aire, el trabajo nocturno, el estatus socioeconómico, la diabetes y la radiación (Momenimovahed & Salehiniya, 2019).

Por otro lado, se estima que aproximadamente el 20% de los casos de cáncer de mama se deben a factores de riesgo modificables, relacionados principalmente con el estilo de vida, tales como la obesidad y el sobrepeso, la inactividad física, duración del sueño, dieta, consumo de alcohol y el tabaquismo (Harbeck et al., 2019; Momenimovahed & Salehiniya, 2019).

### 3.2 Epidemiología

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más comúnmente diagnosticado a nivel mundial, reportándose más de 2.26 millones de casos en el año 2020 (OMS, 2021); para este mismo año, GLOBOCAN mostró que la incidencia de cáncer de mama es de 47.8 casos por cada 100,000 habitantes para ambos sexos a nivel mundial, y que es la principal neoplasia diagnosticada en mujeres, con una tasa de mortalidad de 13.6 muertes por cada 100,000 habitantes (correspondiente a 684,996 defunciones) (IACR, 2020a). La Organización Panamericana de la Salud (OPS) reportó igualmente, que el cáncer de mama es el más común en las mujeres en América Latina y el Caribe y ocupa el segundo lugar en mortalidad. El mayor porcentaje de muertes por cáncer de mama, en esta región, ocurre en mujeres menores de 65 años (56%) y este organismo prevé que el número de mujeres diagnosticadas aumente en un 34% en el año 2030 (OPS, 2021).

Para el caso de nuestro país México, GLOBOCAN reporta una incidencia de 40.5 por cada 100,000 habitantes y una mortalidad de 10.6 para el mismo número de habitantes (IACR, 2020b). De acuerdo con datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía, INEGI, el cáncer de mama es la tercera causa de muerte por tumores malignos en ambos sexos en México y es la causa de morbilidad hospitalaria en población de 20 años y más. La mortalidad en la población de 30 a 59 años es del 23% y en cuanto adultos mayores de 60 años y más, es la primera causa de muerte correspondiente al 13%; los datos para la población masculina son marginales (INEGI, 2021).

### 3.3 Clasificación

Múltiples clasificaciones de cáncer de mama han surgido con base a las características histológicas y moleculares, lo cual tiene implicaciones en su pronóstico, tratamiento e investigación. Los tipos histológicos para cáncer de mama se clasifican en dos subtipos: a) preinvasivo (carcinoma ductal *in situ* (DCIS) y carcinoma lobular *in situ* (LCIS), y b) invasivos (carcinoma ductal o de ningún tipo

especial (NST) y carcinoma lobular infiltrante (eILC) (Harbeck et al., 2019; Provenzano, Ulaner, & Chin, 2018). A partir del empleo y la combinación de técnicas histológicas, inmunohistoquímicas, de secuenciación y microarreglos de ADN, se ha generado una clasificación molecular de los diferentes subtipos de cáncer de mama, siendo la presencia de receptores hormonales parte de los marcadores moleculares más importantes (Provenzano et al., 2018). Las características básicas de estos subtipos se resumen a continuación:

**Tabla 2. Clasificación de los subtipos de cáncer de mama**

Subtipo	Perfil de receptores hormonales	Índice de Ki67	Pronóstico	Frecuencia	Histología	Otra(s) característica(s)	Referencia(s)
Luminal A	ER+ (altos niveles) PR+ (altos niveles) HER2-	Bajo	Bueno	60-70%	Cribiforme tubular y lobular clásico	Baja tasa de proliferación. Responde a hormonas y quimioterapia.	(Harbeck et al., 2019; Provenzano et al., 2018)
Luminal B HER 2-	ER+ (menor que Luminal A) PR+ (menor que Luminal A) HER2-	Alto	Intermedio	10-20%	Pleomórfica micropapilar y lobulillar	Respuesta variable a la quimioterapia.	(Harbeck et al., 2019; Provenzano et al., 2018)
Luminal B HER 2+	ER+ (menor que Luminal A) PR+ (menor que Luminal A) HER2+	Alto	Intermedio	13-15%	Pleomórfica	Responde a terapias dirigidas.	(Harbeck et al., 2019; Provenzano et al., 2018)
HER2+ Enriquecido (No luminal)	ER- PR- HER2+	Alto	Intermedio	13-15%	NST	Enfermedad agresiva. Responde a terapias dirigidas.	(Harbeck et al., 2019; Provenzano et al., 2018)
Triple Negativo	ER- PR- HER2-	Alto	Malo	10-15%	NST e histología especial (metaplásico, quístico adenóide, medular y secretora)	Baja respuesta a la quimioterapia. Puede subclasificarse en: basal, bajo en claudina, MBC (metaplásico), alto en interferón (inmunomodulador) y mesenquimal	(X. Dai, Cheng, Bai, & Li, 2017; Harbeck et al., 2019; Provenzano et al., 2018)

ER: Receptor a estrógenos, PR: receptor a progesterona, HER2: receptor 2 para el factor de crecimiento epidermal humano, NTS: carcinoma invasivo de ningún tipo especial.

En el caso de las líneas celulares, estas no tienen una correlación exacta con los subtipos intrínsecos del cáncer de mama; por lo general, no se hace diferencia entre las líneas celulares luminales, aunque ciertas publicaciones hacen la distinción entre las clase A y B (Dastmalchi, Safaralizadeh, Baradaran, Hosseinpourfeizi, & Baghbanzadeh, 2020). Las líneas celulares HER2<sup>+</sup>, se sitúan entre los tipos luminal B y triple negativo, y se categorizan en luminal-HER2<sup>+</sup> y ER-/HER2<sup>+</sup>; las células triple negativo son denominadas de subtipo *basal* y se diferencian en dos clases: tipo A, que representan a los tumores basales, y B, para aquellos de tipo normal/bajo en claudina o metaplásicos. Las

características morfológicas de los subtipos en los tumores y las líneas celulares se correlacionan de mejor manera: las líneas celulares luminales y los tumores luminales tiene mejor pronóstico en comparación de las líneas y tumores triple negativos (X. Dai et al., 2017; Dastmalchi, Safaralizadeh, et al., 2020). Las principales características y algunos marcadores moleculares se resumen de manera general en la Tabla 3:

**Tabla 3. Clasificación molecular de los subtipos de cáncer de mama en líneas celulares**

Subtipo		ARNm(s)	Proteína(s)	Morfología
Luminal (A y B)		ER, GATA3, FOXA1, MYB, EGR3	ER, GATA3, KRT19	Diferenciada, con uniones estrechas
HER2+		HER2, GRB7, PERLD1, STARD3	HER2	Ruptura de las uniones estrechas
Triple Negativo	Basal A	EGFR, CAV1/2, MET, CD133, VTCN1, BST2, FABP7, CD10.	EGFR, CAV1/2, CD10, MET	Tipo basal ( <i>core basal-like</i> )
	Basal B	VIM, CD44, TGFBR2, SERPINE1/2, TGFB1	CD44	Menos diferenciada, de tipo troncal, tipo mesenquimal y altamente invasivo

Modificado de Dai et al., 2017

#### 4. Relación de los miARNs y cáncer

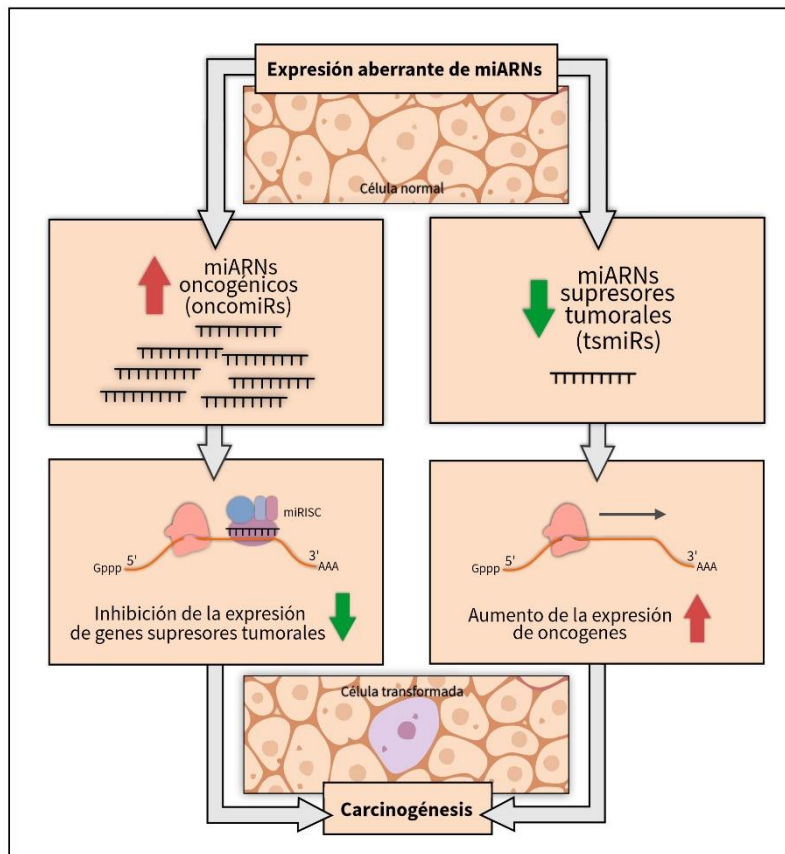
Las alteraciones en la expresión génica asociadas con el cáncer son causadas por la disrupción de varios tipos de reguladores, como es el caso de los miRNAs. Estas moléculas han recibido atención en las últimas décadas debido a que son elementos esenciales para el mantenimiento de los procesos celulares, ya que cambios en su nivel de expresión originan una síntesis proteica anormal que incide en diversas funciones celulares que pueden llegar a contribuir al desarrollo de tumores, su progresión y metástasis (Ali Syeda, Langden, Munkhzul, Lee, & Song, 2020).

En el 2002, Calin y colaboradores, publican la primera evidencia de la participación de los miARNs en el desarrollo de cáncer. Este grupo de investigadores tenía como objetivo identificar los genes involucrados en la supresión de tumores en pacientes con leucemia linfoblástica crónica, que presentan un incremento en el número de células B malignas con sobreexpresión de la proteína antiapoptótica Bcl2. Sin embargo, identificaron genes codificantes para el miR-15a y el miR-16 en el brazo corto del cromosoma 13; estos miARNs, regulan negativamente, a nivel postranscripcional, al gen bcl2; esta función regulatoria sobre la proteína Bcl2 se ve disminuida en los pacientes con leucemia linfoblástica ya que presentan, frecuentemente, una delección de ese locus (Calin et al., 2002).

Aproximadamente el 50% de los genes que codifican para miARNs humanos se localizan en la cercanía o dentro de regiones cromosómicas frágiles, regiones con pérdida de heterocigosidad, y

regiones que pueden sufrir disrupciones como amplificaciones, mutaciones o deleciones relacionadas con diversos tipos de cáncer (Bhaskaran & Mohan, 2014; Loh et al., 2019).

La definición de oncogenes o supresores tumorales, utilizada de manera clásica solamente a genes codificantes, es aplicable a los miARNs (Macfarlane & Murphy, 2010). De manera general, los miARNs que se encuentran sobreexpresados en cáncer se consideran oncogenes y se nombran *oncomiRs*, ya que pueden promover el desarrollo del tumor regulando negativamente genes supresores de tumores relacionados con el control de la diferenciación celular, apoptosis, proliferación, migración y metástasis (W. Tan et al., 2018); la expresión de los supresores tumorales se encuentra disminuida en el cáncer y los miARNs que cumplen esta función, llamados *tsmiRs* o *miRs oncosupresores*, regulan negativamente o inhiben a los oncogenes y/o a los genes relacionados a la diferenciación o apoptosis previniendo el desarrollo del tumor (Dastmalchi, Safaralizadeh, et al., 2020; W. Tan et al., 2018). Debido a que los patrones de expresión de los miARNs difieren entre tejidos y estados de diferenciación, esta especificidad implica que un único miARN puede actuar como supresor tumoral en un contexto y como oncogén en otro contexto (Macfarlane & Murphy, 2010; W. Tan et al., 2018) (Figura 3).



**Figura 3. Mecanismos regulatorios de microARNs oncogénicos y supresores tumorales.**

(Modificado de Lao & Le, 2020; Loh et al., 2019).

Las alteraciones en la expresión de miARNs en el cáncer, se deben a variaciones genómicas en loci de genes de miARNs y también a que la expresión está controlada a nivel transcripcional por factores de transcripción y por el control epigenético de la metilación. Alteraciones en los activadores o represores transcripcionales causan una transcripción anormal del pri-miARN en el cáncer (Ali Syeda et al., 2020; Peng & Croce, 2016). Los receptores nucleares, principalmente los receptores a hormonas, actúan como factores de transcripción activados por ligando que se unen a secuencias específicas del ADN o a las regiones promotoras de genes blanco; el receptor a estrógenos (ER) y el receptor a andrógenos (AR), no solo indirectamente regulan a los miARNs por la activación de diversas vías de señalización sino que directamente regulan la actividad transcripcional de los miARNs (Ali Syeda et al., 2020).

Las alteraciones epigenéticas son características del cáncer y existe una relación entre la modificación de los patrones de metilación y la expresión de miARNs, sobre todo en la metilación de las islas CpG asociadas a genes promotores de miARNs, así como a la hipermetilación aberrante de genes supresores de tumores y la disrupción de los patrones de modificaciones de histonas (Peng & Croce, 2016). La desmetilación del ADN y la inhibición de las histona desacetilasas puede activar la expresión de miARNs que actúan como supresores tumorales (Ali Syeda et al., 2020; Peng & Croce, 2016). En cuanto a la maquinaria de procesamiento de los miARNs, la expresión de las ribonucleasas y proteínas asociadas a la biogénesis de los miARNs maduros se encuentra tanto aumentada como disminuida en los diferentes tipos de cáncer y en consecuencia ejercen un efecto en la progresión del cáncer (Ali Syeda et al., 2020); para el caso específico del cáncer de mama, el grupo de Poursadegh y colaboradores, ha identificado que en muestras de tejido de carcinoma de mama la expresión de *Drosha* esta disminuida en comparación con el tejido no neoplásico y que esta expresión esta negativamente correlacionada con los niveles de DGCR8 (Poursadegh Zonouzi et al., 2017), este mismo grupo demostró en muestras de carcinoma invasivo tienen, también, una disminución en la expresión de *Dicer* (Poursadegh Zonouzi et al., 2015) por lo que la modulación de estas enzimas puede ser un mecanismo subyacente de la fisiopatología del cáncer.

Otra de las asociaciones de los miARNs y el cáncer tiene lugar en la respuesta inflamatoria que facilita la metástasis y en la modulación de la respuesta de la inmunidad innata en el microambiente tumoral: los miARNs son capaces de unirse a los receptores tipo Toll (TLRs), involucrados en la comunicación intracelular en el microambiente tumoral, y activar sus vías de señalización. Por ejemplo, los miR-21 y miR29a, derivados de exosomas de células A-549 y SK-MES de cáncer de pulmón, activan a los TLR-7 y TLR-8 en macrófagos e inician una respuesta proinflamatoria que puede promover el crecimiento y metástasis del tumor (Fabbri et al., 2012); por otro lado la administración de los

miARNs circulantes: miR-122 y miR-15b, en un modelo de cáncer murino, es capaz de activar a los linfocitos NK efectores a través de la vía del NF-kB por la activación de TLR-1 (S. He et al., 2013).

## **5. miARNs relacionados a la progresión del cáncer de mama**

La primera publicación relacionada a la disrupción de los niveles de miARNs en el cáncer de mamá fue realizada por Iorio y colaboradores en el 2005, en la que se identificó una regulación a la baja de los miARNs: miR-125b, miR-145, miR-21 y miR-155 en relación con sus contrapartes de tejido sano; esta reducción se correlacionaba con características patológicas específicas del cáncer de mama, tales como la expresión del receptor de estrógeno y progesterona, la progresión del tumor, la invasión vascular o el índice de proliferación (Iorio et al., 2005).

Se ha identificado que tanto los *oncomiRs* como los *tsmiRs* regulan el desarrollo y la progresión del cáncer de mama participando en complejas vías reguladoras (Loh et al., 2019), que en conjunto, determinan una proliferación sostenida, un potencial replicativo ilimitado, la capacidad invasiva y metastásica, resistencia a la apoptosis y otras señales de muerte celular, la inducción de la angiogénesis, la reprogramación del metabolismo energético y la evasión inmunológica (Hanahan & Weinberg, 2011).

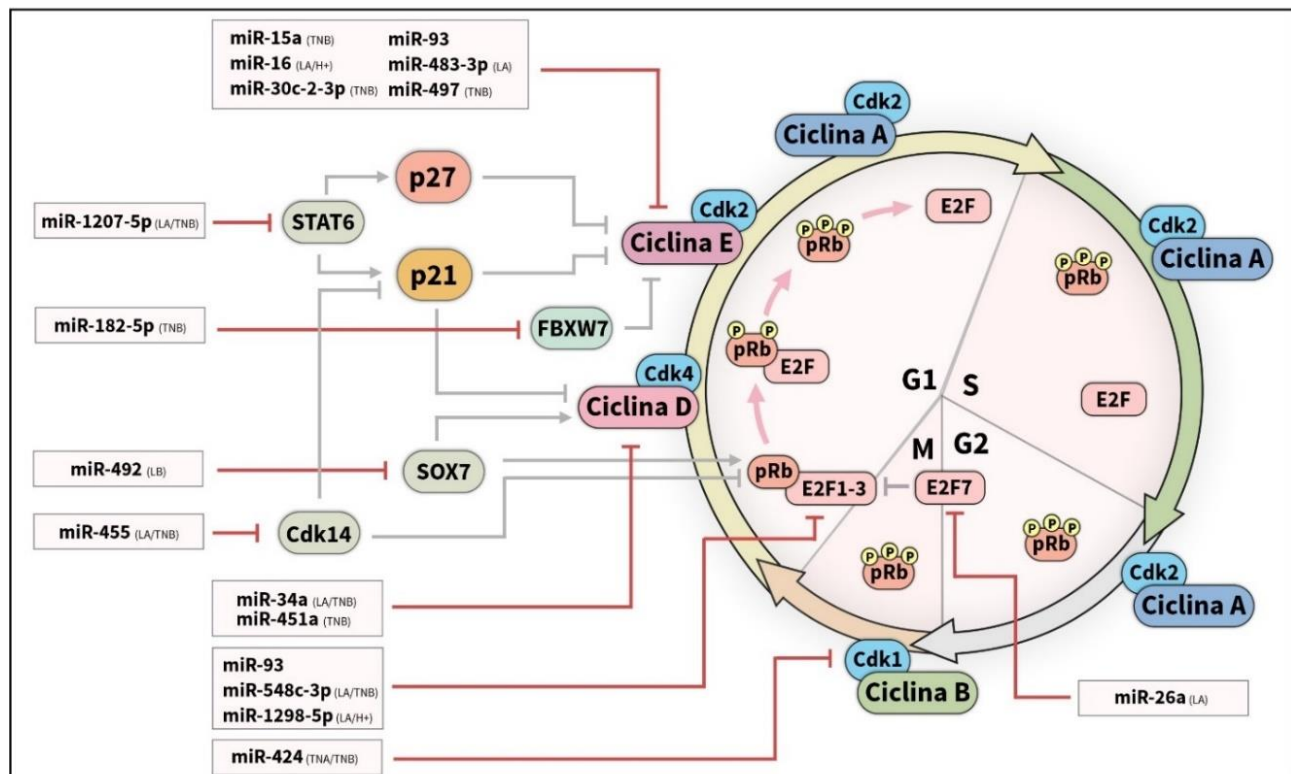
### ***5.1 miARNs relacionados a la proliferación celular y progresión del ciclo celular***

La proliferación celular es la característica más importante del cáncer (Hanahan & Weinberg, 2011) y su desregulación es la causa primaria del inicio del proceso de carcinogénesis en las células que conforman el tejido mamario (Harbeck et al., 2019). Un miARN puede, potencialmente, tener una función dual, ya sea como oncogen o como supresor tumoral, dependiendo de su gen blanco (Bhaskaran & Mohan, 2014). Los miARNs ejercen un efecto regulatorio a nivel postranscripcional en diversas vías de señalización relacionadas a la proliferación y la progresión del ciclo celular, ya que alteran la traducción del ARNm que codifica para las proteínas ciclinas, proteínas cinasas y promotores o supresores que intervienen en el crecimiento celular (Loh et al., 2019).

Se han identificado diversos miARNs que inhiben la expresión de proteínas relacionada al ciclo celular, principalmente las ciclinas. Por ejemplo, la ciclina E1, codificada por el gen *CCNE1*, al asociarse con la proteína cinasa Cdk2 permite a la célula transitar de la fase G1 a la fase S en la interfase del ciclo celular. La sobreexpresión de miR-30c-2-3p (Shukla et al., 2015), miR-483-3p (X. Huang & Lyu, 2018), miR-16 (X. Guo, Connick, Vanderhoof, Ishak, & Hartley, 2015), miR-497 (Luo, Li, Gao, et al., 2013), miR-15a (Luo, Li, Li, et al., 2013) y miR-93 (Bao et al., 2020) inhiben de

manera independiente la expresión de la ciclina E1 y por lo tanto, favorecen el arresto celular en la fase G1. La expresión del miR-519 inhibe la síntesis de la proteína HuR, reduciendo la vida media del ARNm que codifica para la ciclina E1 (L. Ren et al., 2020). Adicionalmente, el miR-182-5p se encuentra altamente expresado en cáncer de mama, reduce la expresión del supresor tumoral FBXW7, proteína que se une a la ciclina E1 para inducir su ubiquitinación y subsecuente degradación, inhibiendo de esta manera la proliferación celular (X. Wu, Chen, Wu, Peng, & Zhang, 2020) (Figura 4).

Los miR-34a (Irani, Paknejad, Soleimani, & Azam, 2020) y miR-451a (H. Zhang, Chen, & Yang, 2020) inhiben la expresión de las ciclinas D1 y D2 respectivamente, manteniendo el arresto celular en su fase G1. El miR-455 favorece el arresto celular en G0/G1, ya que disminuye los niveles de Cdk14, cinasa que inhibe el efecto proliferativo de p21 y pRb (B. Wang et al., 2017). El miR-1207-5p, derivado del ARNnc PVT1, promueve la proliferación celular disminuyendo la activación de los inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas *CDKN1A* (p21) y *CDKN1B* (p27) (Yan et al., 2017) (Figura 4).



**Figura 4. miARNs relacionados a la regulación del ciclo celular.**

LA: luminal A, LB: luminal B, H+: HER2+, TNA: triple negativo A, TNB: triple negativo B.

La proteína de unión al dominio WW 2 (WBP2), está altamente expresada en células de cáncer de mama ER<sup>+</sup>, por lo que les confiere un fenotipo de independencia hormonal que promueve la proliferación celular al aumentar los niveles de Cdk4 y ciclina D1, y disminuye los de p21; el miR-206 tiene una función de tsmiR sobre esta proteína, modulando negativamente la transición de G1/S (Y. Q. Ren, Wang, Zhang, & Liu, 2017). El miR-26a-5p inhibe la expresión de la proteína RNF6, la cual tiene una participación importante en la ubiquitinación, por lo que la sobreexpresión de este miRNA, suprime el crecimiento de células de cáncer de mama, reduciendo los niveles del receptor a estrógenos a (Er $\alpha$ ) y de la proteína proapoptótica Bcl-xL (Z. M. Huang et al., 2019).

La familia de los factores de transcripción E2F, regulan la expresión de genes relacionados con la división celular, diferenciación y apoptosis. El factor de transcripción E2F7 reduce los niveles de miR-15a/16, cuya inhibición favorece la quimioresistencia al tamoxifeno (Chu et al., 2015), la expresión de E2F7 es a su vez, regulada negativamente por el miR-26a (J. Liu et al., 2018). La expresión del factor de transcripción E2F3, que también está involucrado en la proliferación celular, es disminuida por la sobreexpresión de miR-548c-3p (P. Y. Tan, Wen, Li, & Chai, 2020). El miR-1258 (X. Zhao, 2020), miR-93 (Bao et al., 2020) y miR-1298-5p (J. Zhang, Hu, Hu, & Fan, 2021) inhiben la expresión de E2F1, que está altamente expresado en células de cáncer de mama, provocando el arresto del ciclo celular en las fases G1/S (Figura 4).

En cuanto al segundo punto de control del ciclo celular ubicado entre G2 y M, el complejo ciclina B/Cdk1 responsable de la formación del complejo promotor de la mitosis (MPF) y el inicio de esta, es regulado negativamente por la sobreexpresión del miR-424 (D. Xie et al., 2018). El miR-34a, mencionado anteriormente, y el miR-200c, actúan como supresores tumorales induciendo también, el arresto celular en G2/M (Mansoori et al., 2021) (Figura 4).

La presencia de miR-1285-5p reduce la proliferación celular, inhibiendo la expresión de la proteína transmembranal 19A (TMEM194A), así como de la proteína integral de membrana de la envoltura nuclear 1 (Nemp 1), la cual participa en la separación de los centrosomas de la envoltura nuclear, la ubicación atípica de los centrosomas puede causar aneuploidía en las células tumorales (Hironaka-Mitsuhashi et al., 2020). La proteína TPX2, proteína asociada a los microtúbulos, forma parte del huso mitótico y se encuentra sobreexpresada en diversos tipos de cáncer, como el de mama, teniendo un efecto positivo sobre la proliferación. La expresión de la proteína TPX2 es regulada negativamente por el miR-491 (G. Z. Tan, Li, Tan, Shi, & Mou, 2019).



El factor nuclear Ki-67 está involucrado en la proliferación celular, su expresión está presente en todas las fases del ciclo celular, incrementándose de manera drástica en la fase S y desapareciendo en el estado quiescente, G0. La expresión de este biomarcador pronocogénico es inhibida de manera independiente, por los miR-519d y miR-328-3p (Ma et al., 2020).

La proteína EYA1 se encuentra sobreexpresada en diversas líneas celulares de cáncer de mama, promoviendo la proliferación a través de las vías de señalización Notch y EGFR/MAPK; miR-101 regula la vía de señalización de Notch a través de EYA1, ejerciendo un efecto inhibitorio en la proliferación e induciendo la apoptosis (Guan et al., 2016). La presencia de miR-876-5p reduce la expresión del factor de transcripción AP-2 $\alpha$  (TFAP2A), que regula los niveles de expresión de la ciclina D, previniendo con esto, el inicio del ciclo celular (J. Xu, Zheng, Wang, & Shao, 2019).

El factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF $\beta$ ), tiene un rol importante en el crecimiento y la metástasis de las células de cáncer de mama que, durante el desarrollo del tumor, son capaces de producir grandes cantidades de TGF- $\beta$ 1, favoreciendo la invasión tumoral y metástasis, este efecto es abatido por miR-145 (Ding et al., 2017), específicamente por miR-145-5p, quien reduce la expresión del receptor 2 para TGF $\beta$  (TGF $\beta$ R2) (García-García et al., 2019).

La familia de genes SOX codifican para una serie de factores de transcripción implicados en el desarrollo embrionario, la diferenciación celular, así como en el inicio y desarrollo del cáncer. La presencia de miR-101 actúa sobre el oncogén SOX2, disminuyendo su expresión, y por lo tanto, la capacidad metastásica de las células de cáncer de mama (J. Wang, H. Zeng, et al., 2017). La regulación negativa de SOX7 por miR-492, favorece un incremento en los niveles de la ciclina D, c-MYCp y la fosforilación de pRb, promoviendo en su conjunto, la proliferación y progresión del ciclo celular (F. Shen et al., 2015). Por su parte, miR-937-5p reprime la expresión de SOX17, previniendo su efecto antagonista sobre la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina (Xiong et al., 2021).

Un conjunto significativo de microRNA inciden negativamente sobre varias de las proteínas cinasas involucradas en la proliferación celular, tales son los casos de: a) miR-16-5p (Ruan & Qian, 2019) y el miR-29b (Y. Li et al., 2017) sobre AKT3; b) miR-543 (P. Chen, W. Xu, et al., 2017) sobre ERK2; c) miR-143 (L. L. Zhou, Dong, Huang, Sun, & Wu, 2017) sobre ERK5 y MAPEK7; y d) miR-206 (M. Zhang, Wang, Zhang, & Liu, 2021) sobre MAPK6 o ERK3. LASP1 es un gen blanco de miR-133a, la proteína LASP1 está relacionada con la formación del citoesqueleto, y su nivel de expresión se correlaciona con el grado tumoral, de tal manera, que la inhibición de LASP1 inducida por la

sobreexpresión de miR-133a inhibe la proliferación, migración e invasión de células tumorales de mama (Sui, Zhang, Yang, Wei, & Wang, 2018).

El miR-497 (Y. Li, Hua, Jin, & Fang, 2021) y el miR-135b (Hua et al., 2016) actúan en la vía de señalización Hippo, la cual está involucrada en procesos fisiológicos como la proliferación, diferenciación, apoptosis y tumorigénesis. Cuando la vía Hippo está apagada, la proteína YAP1 se transloca al núcleo, uniéndose a otros factores de transcripción, relacionados a la expresión de genes antiapoptóticos, y cuando se activa la vía Hippo, YAP1 es fosforilada por la proteína supresora de tumores LATS2, manteniéndose en el citoplasma para ser degradada por la proteína 14-3-3. El miR-497 reprime la expresión de la proteína YAP1, provocando una reducción en la capacidad proliferativa de las células de cáncer de mama, y la expresión de miR-135b que reduce la expresión del supresor tumoral LATS2, favorece la actividad oncogénica de YAP1 (Hua et al., 2016; Y. Li et al., 2021). Por su parte, la inhibición de la proteína cinasa YES1 inducida por miR-133, previene la fosforilación de YAP1 para que pueda ser translocada al núcleo y actuar como factor oncogénico (G. Zhang et al., 2020).

La reparación del ADN es un mecanismo que se activa por el daño generado a este y es fundamental para el mantenimiento de la integridad genómica por lo que es un proceso importante en la supervivencia celular. La dCTP pirofosfatasa 1 nuclear (DCTPP1) presente en las células tumorales, ayuda a mantener la replicación del ADN, promoviendo la supervivencia y la proliferación, por lo que altos niveles de esta enzima estarían relacionados con un mal pronóstico de supervivencia del paciente; la expresión de esta enzima es inhibida por miR-378-3p (Niu et al., 2021). Las modificaciones epigenéticas son factores dinámicos importantes en el inicio y la progresión del cáncer de mama, por ejemplo, la desacetilación del ADN provoca una cromatina más compacta, disminuyendo la expresión de genes supresores tumorales. La enzima histona desacetilasa (HDAC) remueve los grupos acetilo de los residuos de lisina de las histonas; la alta expresión de esta enzima se correlaciona con la progresión tumoral. Se han identificado diversos miARNs que reprimen la expresión de dicha enzima, tal es el caso de miR-646 (Darvishi et al., 2020), miR-483-3p (Menbari et al., 2020) y miR-216b-5p (Menbari et al., 2019). Por su parte, la expresión de miR-33a reduce los niveles de la enzima N-metiltransferasa EZH2, enzima con función metiladora del ADN y en consecuencia suprime la transcripción del ARN, afectando negativamente la proliferación celular (Weihua, Guorong, Xiaolong, & Weizhan, 2020).

## ***5.2 miARNs relacionados a la invasión, migración y metástasis***

La metástasis es la principal causa de muerte por cáncer de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2021). Es un proceso de múltiples fases, donde uno de los mecanismos principales que contribuyen a la progresión metastásica es la transición epitelio-mesénquima (TEM). Esta transición es considerada crucial para que las células tumorales adquieran la capacidad de migrar, invadir y evadir la apoptosis. La TEM es un programa celular conservado, donde las células tumorales con fenotipo epitelial dejan de producir E-cadherina y comienzan a producir vimentina y N-Cadherina, dando lugar a una pérdida de la polaridad epitelial, las uniones célula-célula y a la matriz extracelular, adquiriendo el fenotipo mesenquimal (P. Du et al., 2020; Min, Liu, Kuang, Wu, & Zhu, 2019; J. Zhang et al., 2016). La activación de las vías de señalización celulares, que incluyen a la vía Wnt/ $\beta$ -catenina, MAPK/ERK, Notch y PI3K/Akt, tienen un papel fundamental en el desarrollo y progresión del cáncer de mama (Cai et al., 2013).

El miR-34a no solo actúa como supresor tumoral actuando sobre la ciclina D como se mencionó con anterioridad (Irani et al., 2020), sino que también como un factor oncogénico indirecto, ya que inhibe la expresión de la proteína oncogénica 52 (TPD52), cuya sobreexpresión promueve el proceso metastático; la pérdida de la expresión de miR-34A, favorece la inducción de TPD52, la activación de la vía de señalización de TGF- $\beta$ /N-cadherina que acelera la invasión y migración de las células del cáncer de mama (G. Li et al., 2016).

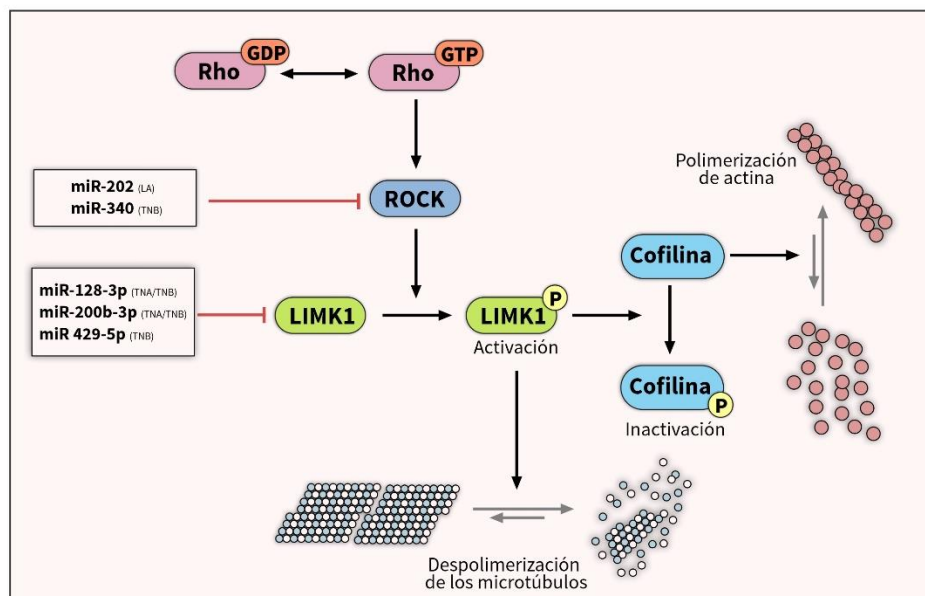
La dinámica del citoesqueleto es un factor determinante en el proceso migratorio e invasivo de las células tumorales, por ejemplo, la proteína PAK favorece la remodelación del citoesqueleto durante la migración celular, la expresión de esta proteína es inhibida por miR-494 (Zhan et al., 2017). Por su parte, miR-142-3p reduce la expresión de la proteína RAC1, que promueve la motilidad celular y progresión metastática. La inhibición de RAC1 por miR-142-3p impide la fosforilación y activación de PAK, siendo así un regulador negativo de la vía RAC1/PAK1 (T. Xu et al., 2020). El miR-128-3p, a su vez, suprime la progresión tumoral al impedir la fosforilación e inactivación de la cofilina, la cual modula la dinámica de polimerización de la actina (J. Zhao, Li, & Fang, 2019) (Figura 5).

La familia de proteínas ERM: ezrina, radixina y moesina, se localizan en el borde interno de la membrana plasmática, interaccionan con las proteínas del citoesqueleto, participando activamente en la regulación de la adhesión y movimiento celular; la sobreexpresión de miR-200b reduce la expresión de radixina y la migración celular (J. Yuan et al., 2020).

La activación de la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina se asocia al desarrollo y progresión tumoral; la vía canónica se inicia cuando la proteína Wnt se une al complejo receptor Fzd-LRP5/6, provocando la fosforilación de la proteína Dvl que facilitará la disociación de  $\beta$ -catenina del complejo APC/CK1 $\alpha$ /GSK3 $\beta$ , la  $\beta$ -catenina libre se transloca al núcleo, donde se asocia a los factores de transcripción TCF y LEF y promueve la transcripción de genes relacionados a la carcinogénesis; en ausencia de la activación del complejo receptor Fzd-LRP5/6, la  $\beta$ -catenina es degradada. Diversos miARNs intervienen en la regulación de esta vía de señalización, por ejemplo, miR-374a reprime la expresión de reguladores de esta vía (WIF1, PTEN, WNT5), favoreciendo la metástasis y la inducción de la TEM (Cai et al., 2013).

Las proteínas WNT son blanco de diversos microRNAs: a) miR-148a actúa sobre la expresión de WNT1, TCF4 y MMP7, inhibiendo la migración e invasión (Q. Jiang et al., 2016); b) miR-566 inhibe la proliferación y metástasis regulando negativamente a WNT6 (M. C. Zhao et al., 2020); c) miR-6838-5p suprime la expresión de WNT3A (G. Liu, Wang, & Zhang, 2019); d) miR-640 abate la tumorigénesis inhibiendo la expresión de WNT7b (C. Tang et al., 2021).

La presencia de miR-27 (H. Chen, Zhang, Cao, & Mou, 2020) y miR-27a-3p (R. Wu et al., 2020) ejerce un efecto proliferativo al inhibir la GSK3 $\beta$ , ya que la supresión de esta enzima facilita la activación de la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina, con la consecuente supresión de la apoptosis y un aumento en la capacidad invasiva. El miR-93-3p, a su vez, promueve la activación de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina al inhibir la expresión de SFRP1, proteína que se acopla a las proteínas WNT (H. Y. Li et al., 2017).



**Figura 5. miARNs relacionados a la dinámica del citoesqueleto.**

Modificado de Gorovoy et al., 2005

LA: luminal A, LB: luminal B, H+: HER2+, TNA: triple negativo A, TNB: triple negativo B.

La fosforilación y desfosforilación de proteínas regulan diversos procesos celulares, entre los que se incluye la proliferación, migración e invasión. La proteína PTEN antagoniza la vía de señalización PI3K/AKT, reduciendo la progresión tumoral, incluso se han detectado muy bajos niveles de expresión de esta enzima en los tumores. La expresión de PTEN es inhibida por miR-425-5p (Xiao, Zhu, Luo, Wu, & Xie, 2019) y por miR-221/222, los cuales están fuertemente expresados en células de cáncer de mama triple negativo. La proteína TNIP2 que es un importante inhibidor del NF- $\kappa$ B, es inhibida por miR-423, promoviendo la capacidad invasiva de las células tumorales (T. Dai et al., 2020). El miR-27A, además de regular la vía Wnt/ $\beta$ -catenina, activa la vía PI3K/AKT por inhibición de PTEN, disminuyendo los niveles de la proteína proapoptótica BAX (J. Wu, Sun, Sun, & Li, 2018).

El miR-204-5p inhibe la traducción del ARNm que codifica para PIK3CB, que es la subunidad  $\beta$  catalítica de PI3K, evitando la fosforilación de AKT, y por ende la activación de la vía PI3K/AKT (B. S. Hong et al., 2019). Por su parte, el silenciamiento de miR-1976 inhibe la TEM, aumentando los niveles de E-cadherina y disminuyendo los de N-cadherina, vimentina, Snail y Slug (J. Wang et al., 2020). El miR-491-5p inhibe la migración e invasión, al prevenir la activación de la vía de señalización AKT/mTOR, cuando reduce la expresión de la proteína ZNF703, que está altamente expresada en células de cáncer de mama (J. Guo et al., 2021). La proteína ING5 actúa como supresor tumoral, reduce la TEM y la proliferación, al inhibir AKT y p53, siendo esta proteína blanco de miR-194 (J. H. Xu et al., 2020).

La vía canónica de *Wnt* involucra a la proteína  $\beta$ -catenina (CTNNB1) como efectora, identificándola como un marcador metastático que se acumula en el núcleo y transactiva la transcripción de oncogenes (CCND y c-MYC), mientras que la vía no canónica, a través de la participación de la proteína cinasa asociada a Rho (ROCK) regula la morfología y migración celular. El miR-340 regula tanto la vía canónica como la no canónica de *Wnt*, reduciendo la expresión de la proteína  $\beta$ -catenina (Mohammadi-Yeganeh et al., 2016), afectando la motilidad celular e invasión. La sobreexpresión de miR-202, por su parte, disminuye la expresión de ROCK, afectando con ello la expresión de E-cadherina, N-cadherina, Twist y MMP2 involucradas en la reorganización del citoesqueleto durante la motilidad (F. Xu, Li, & Hu, 2019). El miR-429, inhibe la expresión de vimentina y aumenta la de E-cadherina, reduce la acumulación de F-actina en el citoplasma, afectando la conformación de los microfilamentos del citoesqueleto, y con ello, la capacidad migratoria de las células (L. Zhang et al., 2020).

Las células tumorales de mama presentan una alta predilección por invadir pulmones (36%) y cerebro (12%) (Harbeck et al., 2019). Se ha evidenciado que el oncomiR miR-106b-5p, contribuye a la metástasis a pulmón, modulando la expresión de la proteína calponina 1 (CNN1), ya que la sobreexpresión de miR-106b-5p disminuye la habilidad de migración, formación de colonias y de adhesión celular, este efecto se debe a que dicha sobreexpresión, también disminuye los niveles de la proteína Rho y su efectora ROCK1 (Z. Wang, Li, Chen, Pan, & Shen, 2020). Con respecto a la regulación de la metástasis a tejido cerebral, el miR-211 promueve la represión de los factores de transcripción SOX11 y NGN2 (neurogenina 2), favoreciendo con ello, la migración a través de la barrera hematoencefálica, tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*. La sobreexpresión de SOX1 y NGN2 inhiben la metástasis cerebral (J. K. Pan et al., 2021). La disminución de miR-101-3p promueve la trasmigración de las células tumorales a través de la barrera hematoencefálica por un aumento en la expresión de COX2 y MMP1 y una reducción concomitante de los niveles de E-cadherina y claudina 5 (Harati, Mohammad, Tlili, El-Awady, & Hamoudi, 2020).

La inflamación crónica, facilita el desarrollo y progresión tumoral. La sustancia P que genera un efecto inflamatorio, juega un papel importante en el desarrollo y progresión del cáncer, ya que al unirse a su receptor NK1R que está acoplado a una proteína G, induce la liberación de  $Ca^{2+}$  vía  $IP_3$ , el cual, como segundo mensajero, promueve la activación de algunas MAPKs (ERK1/2 y p38). El miR-206, impide la síntesis NK1R, afectando negativamente la invasión, migración y proliferación celular (Y. Zhou et al., 2019). El miR-34 además de regular la expresión de NK1R, afecta la activación de la ciclina B, induciendo el arresto en G2/M, así como la activación de ERK1/2 y AKT, señales que favorecen la apoptosis mediante la activación de las caspasas 3, 8 y 9 (L. Zhang et al., 2019).

El miR-665 promueve la metástasis inhibiendo al NR4A3, un receptor retinoide de hormonas, y activando la vía de señalización de las MAPKs/ERKs (X. G. Zhao et al., 2019). El receptor a neurofilina 1 (NRP1) tiene un efecto coactivador sobre diferentes factores de crecimiento involucrados en la metástasis de cáncer de mama, tales como el VEGF, HGF, EGF y TGF $\beta$ . La expresión de miR-124-3p reduce los niveles de NRP1, ciclina E, Cdk2, N-cadherina, MMP2 y MMP9, que influyen en su conjunto en la proliferación, transición epitelio-mesénquima, capacidad migratoria e invasiva (J. Zhang, X. Zhang, et al., 2021). La proteína transmembrana EphA4, se encuentra sobreexpresada en tejidos de cáncer de mama con fenotipo invasivo, relacionándose positivamente con el potencial metastático de las células tumorales, siendo su expresión afectada negativamente por la presencia del miR-335 (Y. Dong et al., 2018).

El miR-17-92 se une al ARNm que codifica para el receptor a adenosina A1 ( $A_1R$ ), ejerciendo un efecto diferencial dependiendo del subtipo de cáncer de mama, por ejemplo, en el subtipo de cáncer de mama luminal, el miR-17-92 actúa como tsmiR, suprimiendo el crecimiento y la capacidad invasiva, mientras que, en el subtipo de cáncer de mama triple negativo, tiene función de oncogén, promoviendo la migración e invasión (Hossain et al., 2020). El miR-3194-3p que inhibe la expresión del canal acuaporina 1 (AQP1), igualmente, tiene una función dual en relación al subtipo de cáncer de mama, en el subtipo triple negativo, el nivel del miR-3194-3p es muy bajo, actuando como tsmiR al inhibir la migración e invasión, mientras que en el subtipo luminal, se encuentran altos niveles de dicho miR y tiene un efecto oncogénico (Wei et al., 2020).

El miR-188-5p tiene como blanco al transductor de la señal de interleucina 6 (ILST6) o glucoproteína 130 (gp130), que es la subunidad de señalización fundamental del receptor a interleucina 6 (IL-6), cuya activación favorece el crecimiento y la metástasis; este miR suprime la proliferación y migración vía ILST6 y previene la activación de la vía JAK/STAT (M. Wang et al., 2020). El factor de transcripción STAT3 (transductor de señal y activador de la transcripción 3), parte de la familia de proteínas STAT, es un oncogén que en presencia de citocinas o algún factor de crecimiento se activa por fosforilación, se heterodimeriza y activa la transcripción de genes oncogénicos. El miR-124 y el miR-337-3p, actúan como tsmiR, regulando negativamente a STAT3 (P. Shi et al., 2019); (P. Du et al., 2020).

La ubiquitina E3 ligasa (RNF8) cataliza la ubiquitinación de proteínas para inducir su degradación, como es el caso de Twist, factor de transcripción asociado a la TEM; la sobreexpresión de miR-214 inhibe la migración y TEM, al suprimir la expresión de su proteína blanco RNF8 e incrementado en consecuencia la expresión de marcadores relacionados con el fenotipo epitelial: E-cadherina, ZO-1 y claudina 1, reduciendo la expresión de N-cadherina y Snail (Min et al., 2019). La sobreexpresión de miR-205 aumenta los niveles de E-cadherina y disminuye los de N-cadherina, y tiene como blanco a la proteína claudina 11 (Y. Shen, Xu, Huang, Chi, & Meng, 2021).

Las proteínas SMAD son segundos mensajero de señales extracelulares, que actúan como factores de transcripción mediando de la señalización de TGF $\beta$ , el miR-135b inhibe la metástasis reduciendo los niveles de SMAD3 que es un modulador transcripcional de la vía TGF $\beta$ /SMAD (W. Yang et al., 2020). Otro miembro de la familia SMAD, SMAD7, tiene una función antagonista o inhibitoria en respuesta a la unión de TGF $\beta$  a su receptor, donde el miR-497, actúa como supresor tumoral al bloquear la expresión de este inhibidor, disminuyendo la capacidad invasiva de las células de cáncer

de mama (J. Liu et al., 2016). La proteína PICK1 es también, un inhibidor de la vía de señalización de TGF $\beta$ , por lo que la sobreexpresión de miR-615-3p, promueve la metástasis al reducir la expresión de PICK1, dando lugar a la activación del receptor, la activación de SMAD2/3 y la expresión de factores relacionados a la TEM (Lei et al., 2020).

Los niveles de expresión de los diversos marcadores relacionados a la TEM son regulados directa e indirectamente por diferentes miARNs, por ejemplo: a) vimentina por miR-138 (J. Zhang et al., 2016); b) Twist1 por miR-526b (Y. Q. Liu et al., 2020), c) MSI1 por miR-125, que a su vez reduce los niveles de expresión de E-cadherina (Forouzanfar, Lachinani, Dormiani, Nasr-Esfahani, & Ghaedi, 2021); d) FOXK1 por miR-265-3p, aumentando los niveles de N-cadherina, vimentina, Snail y Slug (F. Gao & Tian, 2020); e) FOXO3 por miR-490, que actúa como supresor tumoral (H. Zhang, J. Peng, et al., 2020).

Algunos miARNs promueven la capacidad metastática de las células de cáncer de mama inhibiendo la expresión de supresores tumorales, por ejemplo, a) miR-146a inhibe la expresión del gen NM23-H1 (J. Chen et al., 2020); b) miR-193a suprime la expresión del gen proteína tumoral de Wilms WT1 (F. Xie et al., 2017). De igual manera, los miARNs pueden tener el efecto contrario a la promoción de la metástasis, modulando a diversos oncogenes, por ejemplo: a) miR-211-5p inhibe a SETBP1 (L. L. Chen, Zhang, Yi, & Li, 2017), b) miR-34b-5p modula los niveles de ARHGAP2 (L. Dong, Chen, Fan, & Long, 2020).

TIMP2 inhibe la actividad de las metaloproteinasas (MMPs), las cuales tienen como función principal degradar la matriz extracelular para que las células tumorales puedan migrar e invadir otros tejidos y órganos. La expresión de miR-616 promueve la migración e invasión celular, ya que inhibe la expresión de TIMP2 (C. Yuan, 2019). El miR-890 por su parte, inhibe la invasión e induce apoptosis, al disminuir la expresión de basignina (CD147), proteína inductora de las MMPs (C. Wang et al., 2019). Los niveles de MMP2 y MMP9 son regulados positivamente por el receptor nuclear PPAR $\gamma$ , cuya expresión es regulada negativamente por miR-22-3p, provocando una supresión de la proliferación y migración, efecto que va acompañado con una disminución de la expresión de c-MYC, NF-kB, ciclina D1 y ciclina E (X. Wang, Yao, & Fang, 2021).

El sindecano 4 es un proteoglucano producido por las células de carcinoma de mama, involucrado en la adhesión celular, mecanotransducción, migración e invasión, por lo que cambios en su expresión contribuyen a la progresión del cáncer. La presencia de miR-140-3, reduce los niveles de sindecano



4, incrementándose la adhesión de las células a la fibronectina y laminina, reduciendo la capacidad migratoria e invasiva de las células tumorales (Onyeisi et al., 2021). El miR-518a-3p inhibe también la migración e invasión, disminuye los niveles de la proteína TMEM2, que actúa como hialuronidasa y evita la activación de la vía JAK/STAT (Gan et al., 2020).

### ***5.3 miARNs relacionados a la evasión de la muerte celular y regulación de la apoptosis***

La evasión de la muerte celular es uno de los cambios esenciales durante la transformación maligna (Hanahan & Weinberg, 2011). La vía apoptótica puede ser regulada a nivel transcripcional, traduccional y postraduccional, donde los miARNs pueden incidir en cualquiera de esos niveles, contribuyendo a la evasión de la apoptosis y carcinogénesis. Estos procesos incluyen: aumento de proteínas antiapoptóticas, reducción de proteínas apoptóticas, incremento en la expresión de las proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAPs), disminución de caspasas, mutaciones de p53, entre otros elementos (Wong, 2011).

Considerando la función y la homología de sus dominios (BH), los miembros de la familia Bcl-2 se dividen en tres grupos: a) proteínas antiapoptóticas que contienen los cuatro dominios BH; b) proteínas apoptóticas con un dominio BH3; y c) proteínas apoptóticas con los 4 dominios BH (Wong, 2011).

El miR-148a (Q. Li et al., 2017), miR-34a (L. Li et al., 2013) y el miR-7 (T. Hong, Ding, & Li, 2019), promueven la apoptosis y suprimen el crecimiento celular, inhiben de manera directa la expresión de Bcl-2, proteína perteneciente al primer grupo. El miR-125b, tiene como diana otra proteína antiapoptótica, Mcl-1, cuya inhibición aumenta la sensibilidad a doxorubicina y favorece la apoptosis por vía de la caspasa 3; mientras que el miR-497, suprime la proliferación e induce a la apoptosis, disminuyendo los niveles de Bcl-w (L. Shen et al., 2012). Los miR-203b-3p y miR-203a-3p controlan la expresión de Bcl-xL, la disminución de su nivel aumenta la apoptosis inducida por paclitaxel (Aakko et al., 2019).

Las proteínas proapoptóticas de la familia Bcl-2 (Bim, Bak1, Bax, Bad, entre otras), se expresan en condiciones de estrés celular, daño en el ADN, privación de factores de crecimiento y situaciones de estrés en el retículo endoplásmico, siendo los elementos iniciadores de la apoptosis (Wong, 2011). El nivel de expresión de miR-148 es bajo en células de cáncer de mama triple negativo, ya que inhibe el crecimiento celular, invasión y migración, al disminuir la expresión de la proteasa específica de ubiquitina (USP4) y regula positivamente los niveles de Bim (L. Zhang, Xing, Wang, Cao, & Wang, 2017). Por otro lado, el miR-24-3p reprime la expresión de Bim, confiriéndole resistencia a la

apoptosis y al tamoxifeno a las células de cáncer de mama (X. Han, Li, Liu, Wang, & Li, 2019). El miR-125b disminuye la expresión de Bak1 y suprime la apoptosis inducida por paclitaxel (M. Zhou et al., 2010).

En consecuencia a un estímulo apoptótico, las proteínas de la subfamilia Bax se activan y se insertan en la membrana mitocondrial externa, aumentando su permeabilidad, permitiendo la liberación del citocromo c y otras proteínas mitocondriales; en el citosol, el citocromo c interactúa con el factor 1 de activación de la proteasa de la apoptosis (APAF1) y forma un complejo apoptosoma que da lugar a la escisión de la pro-caspasa 9 y su activación, lo que conduce al inicio del programa de muerte celular (Fang, Jiang, Jing, Mu, & Xiong, 2019; Wong, 2011); el miR-937 promueve la progresión tumoral al tener como blanco directo a la proteína APAF1, regulando negativamente su expresión, evitando la activación de las caspasas iniciadoras y en consecuencia inhibiendo la apoptosis (Fang et al., 2019).

Otras proteínas sujetas a la regulación de los miARNs, son las proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAPs), cuya función es unirse a las caspasas inactivándolas y de esta manera inhibir la apoptosis (Wong, 2011). El miR-214-3p, regula la expresión del ARNm que codifica para survivina (BIRC5), la cual inhibe la expresión de las caspasas 3 y 7 (L. C. Han, Wang, Niu, Yan, & Cai, 2019); el miR-34a, también disminuye la expresión de survivina y mejora la actividad antitumoral de selinexor (Martini et al., 2021). La expresión de miR-424 induce la apoptosis al inhibir la expresión de XIAP (inhibidor de la apoptosis ligado al cromosoma X/BIRC4), cuya alta expresión en el cáncer de mama se relaciona con un pronóstico de supervivencia malo, debido a su asociación negativa sobre las caspasas 3, 7, 8 y 9 (C. Wang, Ju, Shen, & Tong, 2015). El miR-15a reduce la expresión de NAIP (proteína inhibitoria de la apoptosis neuronal/BIRC1) e induce apoptosis (Yang, Zhao, Wei, Zuo, & Zhu, 2017).

El miR-204 induce apoptosis, inhibiendo la expresión de JAK2, proteína mediadora de la señalización de hormonas y citocina. La regulación negativa de los niveles de JAK2 impide la activación, dimerización y translocación al núcleo de STAT3, impidiendo la expresión de las proteínas antiapoptóticas: Bcl-2 y survivina (X. Wang et al., 2015).

La apoptosis inducida por TNF $\alpha$  es regulada por miR-145; quien favorece la formación del complejo de señalización inductor de muerte (DISC), conformado por el receptor a TNF $\alpha$ , RIP1, FADD y

caspasa 8, al disminuir la expresión de cIAP1 (BIRC2), que es responsable de la ubiquitinación de RIP1 (Zheng et al., 2016).

La señalización de la apoptosis a través de la vía extrínseca inicia con la unión de ligandos extracelulares (TNF $\alpha$ , Fas-L y TRAIL) al dominio extracelular de sus receptores específicos. La unión ligando-receptor, promueve la formación del complejo de señalización inductor de muerte (DISC) (Breunig et al., 2017; Wong, 2011; M. F. Wu, Yang, Xiang, Shi, & Liu, 2014). El miR-519a-3p está sobreexpresado en células de cáncer de mama resistentes a tamoxifeno, reduciendo los niveles de expresión de TRAIL-R2, caspasa 7 y caspasa 8 (Breunig et al., 2017). La inhibición de la expresión del miR-29b-3p induce la apoptosis en células de cáncer de mama, al unirse al ARNm del factor asociado al receptor TNF: TRAF3 favoreciendo la activación de la vía NF-kB y la supervivencia celular (B. Zhang, Shetti, Fan, & Wei, 2019).

La diana de miR-20a es la proteína activadora 3 de mTOR (LAMTOR3), cuya inhibición suprime la proliferación y favorece la apoptosis al impedir la activación de mTOR, que permite sobrevivir a las células cuando hay falta de nutrientes y de energía (K. Y. Shi et al., 2020). El miR-216b, suprime la expresión de la enzima HK2 altamente expresada en las células de cáncer de mama, la regulación negativa de HK2 bloquea la señalización de mTOR, aumentando los niveles de expresión de Beclin 1 y Bax, y disminuye la expresión de Bcl-2 y MMP-9 promoviendo la apoptosis y autofagia (T. Liu, Ye, Ye, & Han, 2021).

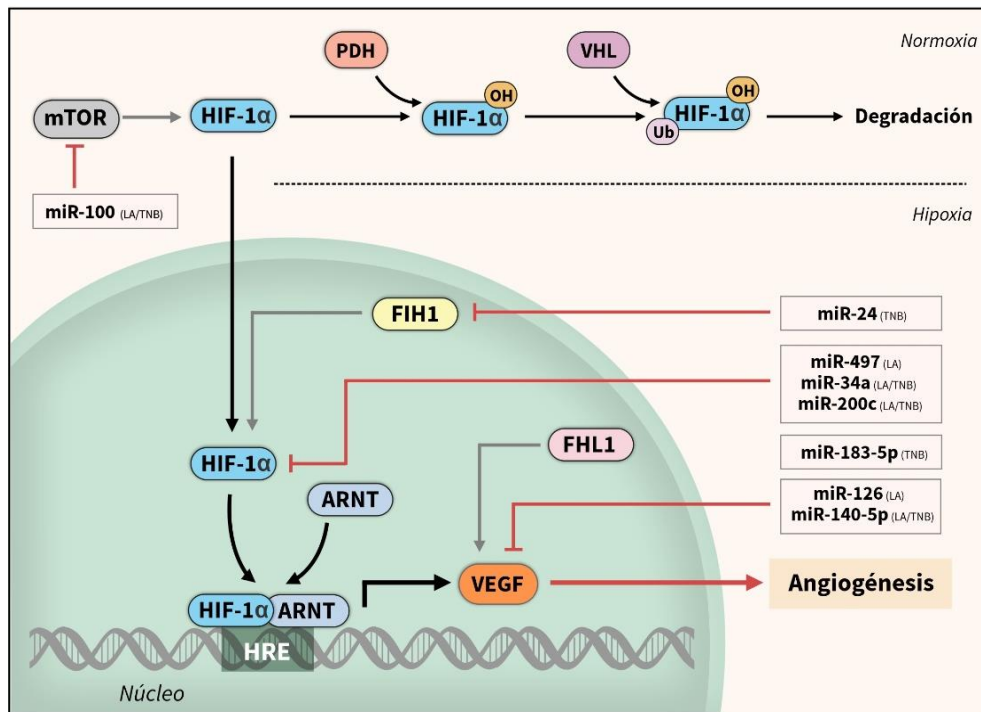
Las proteínas SOX también están involucradas en el control de la apoptosis, por ejemplo, miR-101 induce la apoptosis regulando negativamente a SOX2 (J. Wang, H. Zeng, et al., 2017), miR-301 promueve la transformación maligna al inhibir CPEB1, que regula a su vez a SIRT1 y SOX2, la sobreexpresión de miR-301 acelera la progresión tumoral; miR-191-5p tiene un efecto antiapoptótico a través de la regulación de la expresión de SOX4, ya que esta proteína inhibe la expresión de p53, la cual detiene el ciclo celular, activa las enzimas involucradas en la reparación del ADN (Sharma, Nagpal, Ghosh, & Kulshreshtha, 2017). En relación con la reparación del ADN, el miR-215 inhibe a RAD54B, cofactor de RAD51 que participa en el proceso de reparación por recombinación homóloga del ADN, por lo que su expresión afecta la supervivencia celular y estabilidad genómica (M. Wang et al., 2021).

#### ***5.4 miARNs relacionados a la hipoxia y la inducción de la angiogénesis***

La angiogénesis, o formación de nuevos vasos a partir de los preexistentes, es un proceso que participa en muchas patologías como el cáncer; con la finalidad de mantener la alta tasa de proliferación de las células cancerosas, los tumores necesitan desarrollar una nueva red vascular (Hanahan & Weinberg, 2011; Muz, de la Puente, Azab, & Azab, 2015). El desarrollo de nuevos vasos sanguíneos en los tumores, es causado en parte, por la producción de diferentes factores de crecimiento, tales como VEGF, PDGF-B y el TGF- $\beta$  (Muz et al., 2015).

La hipoxia es una condición que presentan los tejidos o tumores cuando carecen de un adecuado suministro de sangre y por lo tanto están privados parcialmente de oxígeno (Muz et al., 2015). La respuesta celular a la condición de hipoxia está mediada por factores de transcripción, principalmente el factor inducible por hipoxia 1 o HIF-1. El HIF-1 es un heterodímero de dos proteínas de unión al ADN, constituido por HIF-1 $\alpha$  y HIF-1 $\beta$ . En condiciones de oxigenación normal, HIF-1 $\alpha$  se degrada rápidamente, pero a medida que la presión parcial de oxígeno cae por debajo del 2%, HIF-1 $\alpha$  se transloca al núcleo, donde se dimeriza con HIF-1 $\beta$ , iniciando una respuesta transcripcional de genes relacionados a la hipoxia, como son el VEGF, enzimas involucradas en la vía glucolítica y otros mediadores de la invasión (Mansoori et al., 2021; Muz et al., 2015; Z. Wu, Cai, Huang, Xu, & Liu, 2016; Y. Zhang et al., 2017). HIF-1 $\alpha$  aumenta la expresión de miR-210, promoviendo la proliferación e invasión (Y. Zhang et al., 2017). El miR-497, suprime la angiogénesis, al disminuir los niveles de VEGF-A inhibiendo la expresión de HIF-1 $\alpha$ , que es su blanco directo (Z. Wu et al., 2016). Los niveles de miR-34a y miR-200c se encuentran reducidos en células tumorales invasivas, tienen como blanco a HIF-1 $\alpha$ , disminuyendo los niveles de VEGFR, MMP9 y CXCR4 (Mansoori et al., 2021). El miR-24 estabiliza la expresión de HIF-1 $\alpha$ , al reprimir la expresión del factor inhibidor de HIF-1 $\alpha$  (FIH1) (Rosigno et al., 2017) (Figura 6).

El VEGF es el mediador más importante en la neovascularización tumoral, ejerce su efecto al unirse a su receptor de membrana específico, VEGFR. Este receptor activa la vía de señalización de las MAPKs y AKT. La expresión de miR-126 (Alhasan, 2019) y miR-140-5p (Lu et al., 2017) está disminuida en células de cáncer de mama, ya que tienen un efecto regulador negativo sobre la expresión de VEGF-A, reduciendo la capacidad angiogénica y metastática de estas células. El miR-100 disminuye los niveles de VEGF al inhibir la expresión de mTOR, impidiendo la activación del eje mTOR/HIF-1 $\alpha$  y por tanto la transcripción de VEGF (Pakravan et al., 2017).



**Figura 6. miARNs relacionados al estado de hipoxia e inducción de la angiogénesis.**

Modificado de Vogelstein y Kinzler, 2011.

PDH: prolil hidroxilasa, VHL: proteína Von Hippel Lindau, LA: luminal A, LB: luminal B, H+: HER2+, TNA: triple negativo A, TNB: triple negativo B.

El miR-29b inhibe el crecimiento tumoral al suprimir la angiogénesis mediante el bloqueo de la expresión de AKT3, quien a su vez estimula la producción de VEGF y c-Myc (Y. Li et al., 2017). El miR-183-5p promueve la angiogénesis al liberar el VEGF de la inhibición inducida por FHL1, favoreciendo la metástasis al elevar los niveles de N-cadherina y vimentina (Y. Li, Q. Zeng, et al., 2020). La condición de hipoxia además de impulsar la angiogénesis tumoral también modifica los niveles de expresión de algunos miARNs involucrados en la metástasis: miR-338-3p (J. He et al., 2020) y miR-199 (Nagpal et al., 2015).

### 5.5 miARNs relacionados a la reprogramación del metabolismo energético

Las células tumorales reprograman su metabolismo energético, favoreciendo la ruta anaeróbica sobre la aeróbica, con el consecuente incremento en la producción de ácido láctico, fenómeno conocido como “efecto Warburg”, esto con el fin de promover el crecimiento, la supervivencia y la proliferación a largo plazo (Hanahan & Weinberg, 2011; Liberti & Locasale, 2016).

La sobreexpresión de miR-155 aumenta la tasa de consumo de glucosa y la producción de lactato en las células de cáncer de mama, inhibiendo la expresión de miR-143, el cual a su vez inhibe el factor de transcripción C/EBPβ que suprime la expresión de HK2, enzima importante en la vía anaeróbica

(S. Jiang et al., 2012). El miR-216b inhibe directamente la expresión de HK2 (T. Liu et al., 2021) (Figura 7).

La lactato deshidrogenasa A (LDHA), enzima que cataliza la conversión de piruvato a lactato, producto final de la glucólisis, es diana de miR-30a-5p; este miARN actúa como tsmiR inhibiendo la vía glucolítica aérea, disminuyendo la captación de glucosa y en consecuencia suprimiendo la proliferación, migración e invasión (L. Li et al., 2017). La piruvato deshidrogenasa cinasa 4 (PDK4), sobreexpresada en células de cáncer de mama, es la enzima diana de miR-211, el silenciamiento de PDK4 da lugar a un fenotipo en el que domina la fosforilación oxidativa (Guda et al., 2018). La fosfoglicerato cinasa 1 (PGK1), es otra enzima mediadora del efecto Warburg, durante la glucólisis cataliza la transferencia energética de un fosfato del 1,3-bifosfoglicerato al ADP para generar 3-fosfoglicerato y ATP, promueve la captación de glucosa y producción de lactato; el miR-16-1-3p actúa como inhibidor de PGK1 disminuyendo la glucólisis suprimiendo la proliferación, migración y metástasis (Ye, Liang, Zhang, & Zhang, 2020) (Figura 7).

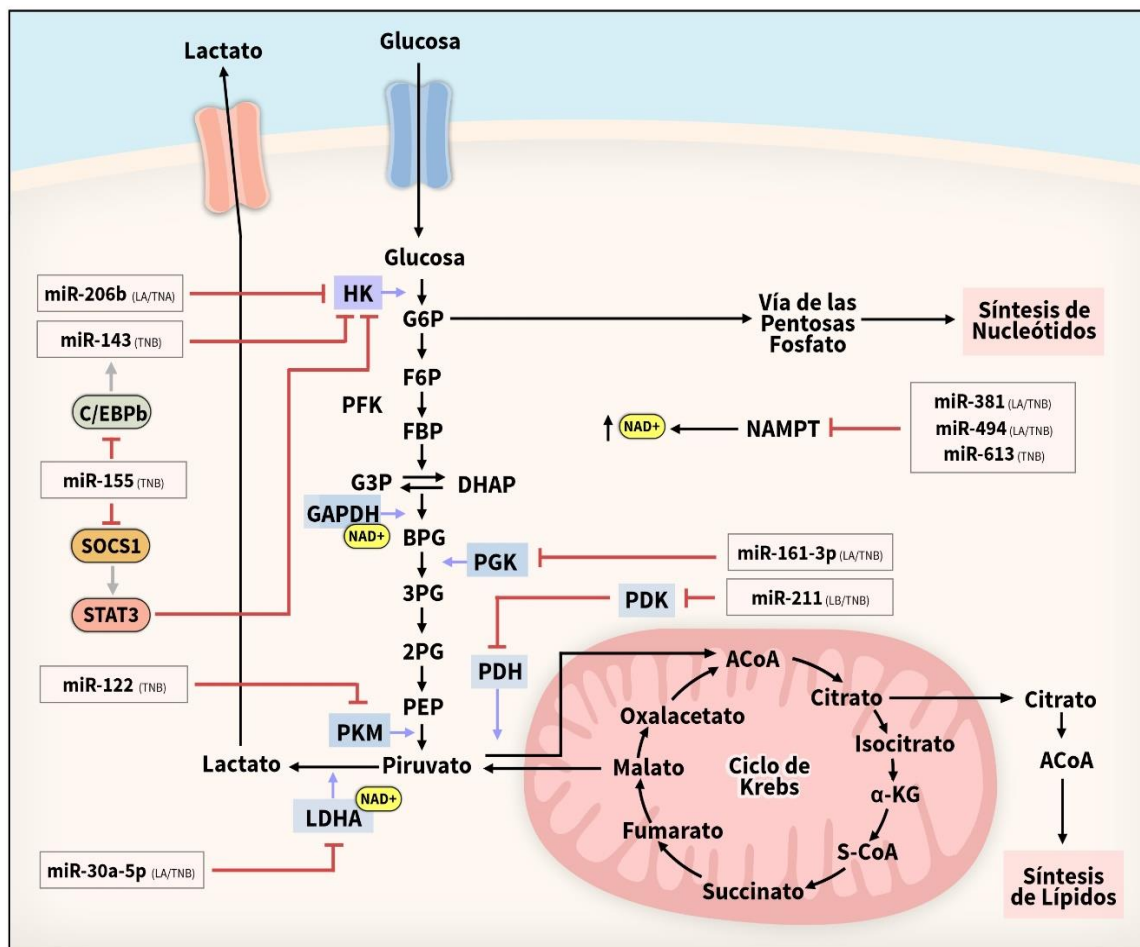
Los niveles de la enzima fosfoglucomutasa 5 (PFKM) se encuentran disminuidos en las células de cáncer de mama ya que esta enzima inhibe la conversión de glucosa 1 fosfato (G1P) a glucosa 6 fosfato (G6P) primer paso de la vía glucolítica, por lo que el miR-1224-3p es responsable de su regulación negativa (Ran et al., 2021). Por el contrario, la proteína GOLPH3 es altamente expresada en las células tumorales, el silenciamiento de esta proteína por miR-1185-2-3p suprime la progresión del ciclo celular y los niveles de expresión de metabolitos intermediarios glucolíticos como ACoA, AMP, ADP Y ATP (Y. Xu et al., 2021).

La expresión de miR-210-3p promueve la glucólisis aeróbica al disminuir los niveles de la enzima glicerol-3-fosfato deshidrogenasa (GPD1L) y de la proteína de citoglobina (CYGB), que actúa como supresor tumoral. La GPD1L aumenta la actividad de la PHD y por tanto disminuye los niveles HIF-1 $\alpha$ , la CYGB estabiliza a p53 (Du, Wei, Ma, Jiang, & Song, 2020).

Las células de cáncer de mama secretan altos niveles del miR-122, este miARN induce cambios metabólicos en las células adyacentes al tener como blanco la enzima piruvato cinasa (PKM) y citrato sintasa (CS), disminuyendo el consumo celular de glucosa; *in vivo* este miARN promueve la metástasis al modificar el consumo de glucosa de los fibroblastos pulmonares y astrocitos, contribuyendo a la adaptación de un nicho premetastásico aumentando la disponibilidad de glucosa (Fong et al., 2015).

El  $\text{NAD}^+$  (nicotinamida adenina dinucleótido) ayuda al mantenimiento de la homeostasis celular, las células tumorales presentan una mayor relación  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$ . Los altos niveles de  $\text{NAD}^+$  son necesarios para mantener la demanda glucolítica ya que la conversión de GAPDH y la producción de lactato son dependientes de  $\text{NAD}^+$ . La NAMPT es la enzima que sintetiza  $\text{NAD}^+$ , por lo que las células tumorales mantienen elevada su expresión (Alizadeh-Fanalou et al., 2021; Bolandghamat Pour et al., 2019; Ghorbanhosseini et al., 2019). El miR-381 inhibe la expresión NAMPT, disminuyendo con ello la producción de  $\text{NAD}^+$ , reduciendo la sobrevivencia y promoviendo la apoptosis celular (Bolandghamat Pour et al., 2019). El miR-494 (Ghorbanhosseini et al., 2019) y el miR-613 (Alizadeh-Fanalou et al., 2021) ejercen el mismo efecto en la viabilidad celular disminuyendo la expresión y actividad de NAMPT.

**Figura 7. miARNs relacionados a la regulación de metabolismo.**



Modificado de Vander-Heiden, 2009. G6P: glucosa 6 fosfato, F6P: fructosa 6 fosfato, FBP: fructosa bifosfato, G3P: gliceraldehído 3 fosfato, DHAP: dihidroxiacetona fosfato, BPG: bifosfoglicerato, 3PG: 3 fosfoglicerato, 2PG: 2 fosfoglicerato, PEP: fosfoenolpiruvato, HK: hexocinasa, PGK: fosfoglicerato cinasa, PDK: piruvato deshidrogenasa cinasa, PDH: piruvato deshidrogenasa, PKM: piruvato cinasa, LDHA: lactato deshidrogenasa; LA: luminal A, LB: luminal B, H+: HER2+, TNA: triple negativo A, TNB: triple negativo B.

### ***5.6 miARNs relacionados a la inmortalidad replicativa***

Los telómeros son secuencias de repeticiones en tándem (TTAGGG) conservadas y localizadas en el extremo terminal de los cromosomas eucariontes, cuya función principal es la protección de la integridad del genoma. Las ADN polimerasas son incapaces de replicar estas terminaciones 5', por lo que la actividad de la enzima telomerasa, hTERT, en las células germinales, células madre y en algunas células del sistema inmune con gran capacidad replicativa, está altamente regulada. Las células somáticas no poseen esta actividad de telomerasa, sus cromosomas se acortan entre 50-200 pares de base en cada división celular, por lo que se dividen un número limitado de veces, mientras que las células que tienen una actividad de telomerasa activa poseen un potencial proliferativo ilimitado (Akincilar, Unal, & Tergaonkar, 2016). Esta actividad es un paso crítico en el desarrollo del cáncer, ya que la expresión del gen TERT se presenta en aproximadamente el 85% de los tipos de cáncer, esta reactivación puede deberse a un incremento de las copias del gen o a cambios en los mecanismos que regulan su expresión (Akincilar et al., 2016; Dinami et al., 2017). Los miARNs son parte de los mecanismos reguladores de la expresión de la telomerasa, el miR-296 y miR-512 se unen al ARNm que codifica para hTERT, encontrándose bajos niveles de estos miARNs en las células de cáncer de mama de tipo basal (Dinami et al., 2017).

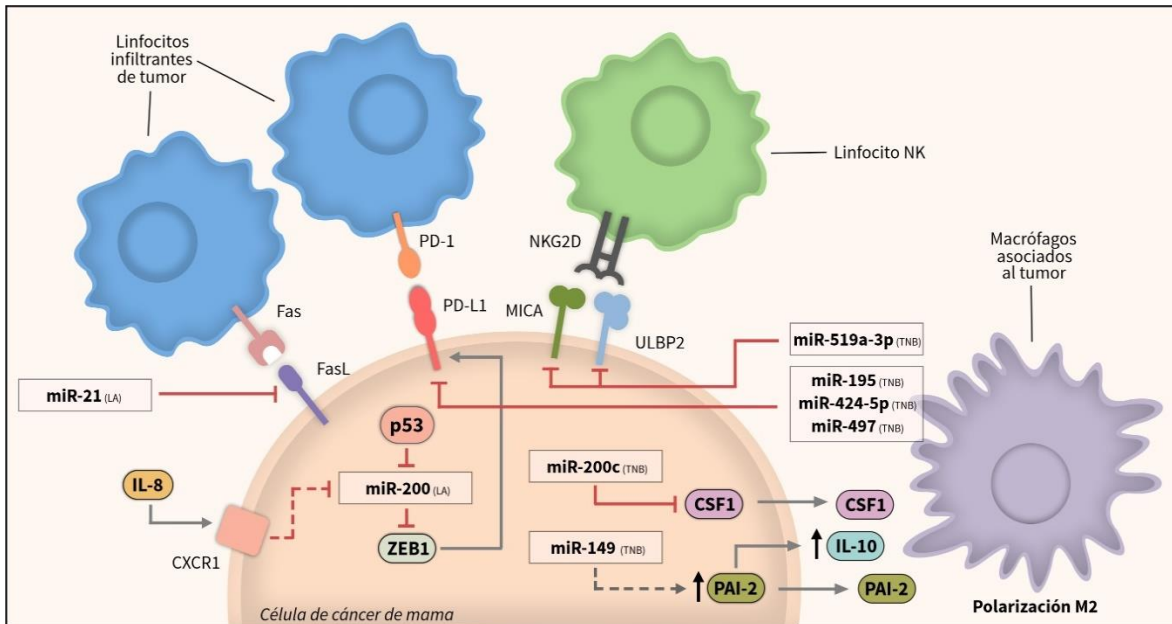
### ***5.7 miARNs relacionados a la evasión de la respuesta inmune y al estado de inflamación***

El funcionamiento del sistema inmune es un factor de selección muy importante en el desarrollo del cáncer (Mitrus et al., 2012), la evasión de la respuesta antitumoral, principalmente mediada por los linfocitos, y la acción de las células de la inmunidad innata promotoras de la inflamación, contribuyen a la progresión tumoral (Hanahan & Weinberg, 2011).

PD-L1 es el ligando para el receptor PD1 presente en los linfocitos T, este ligando es expresado en las células cancerosas y la unión con su receptor, inhibe la actividad citotóxica de los linfocitos T. La expresión de miR-424-5p está disminuida en las células de cáncer de mama, por lo que su sobreexpresión reduce la supervivencia celular, al inhibir la expresión de PDL1 (Dastmalchi, Hosseinpourfeizi, Khojasteh, Baradaran, & Safaralizadeh, 2020). El miR-195 y miR-497 tienen igualmente como diana a PD-L1, impidiendo el escape a la vigilancia inmunológica (Yang et al., 2018). ZEB1 también actúa como regulador de la expresión de PD-L1, este factor de transcripción forma una asa de retroalimentación negativa con miR-200, por lo que ZEB1 promueve la TEM y la progresión tumoral inhibiendo el control inmunológico (Noman et al., 2017) (Figura 8).



**Figura 8. miARNs relacionados a la evasión de la respuesta inmune**



Modificado de Sánchez-Gonzales, 2020 y Meng 2020.

LA: luminal A, LB: luminal B, H+: HER2+, TNA: triple negativo A, TNB: triple negativo B

La citotoxicidad mediada por linfocitos NK es un mecanismo intrínseco que contrarresta el desarrollo de tumores, estos linfocitos pueden inducir la apoptosis de las células tumorales a través de los ligandos TRAIL/Fas y mediante la liberación de gránulos que contienen perforina y granzimas. En el microambiente del cáncer inmunosupresor, miR-519a-3p inhibe la citotoxicidad de los linfocitos NK a través de la reducción de la expresión de los ligandos de NKG2D: MICA y ULBP2, presentes en la superficie de las células tumorales, lo que evita su activación confiriéndole a las células resistencia a la apoptosis (Breunig et al., 2017). Otro mecanismo es que algunas células de cáncer de mama sobre expresan el ligando Fas (FasL), la interacción de FasL con los TILs (linfocitos infiltrantes de tumor) promueve la apoptosis de los linfocitos, miR-21 reduce la expresión de FasL potenciando el efecto citolítico de los linfocitos (M. F. Wu et al., 2014).

La inflamación crónica es uno de los factores asociados al desarrollo del cáncer, la supresión inmunitaria intratumoral esta mediada por quimiocinas y citocinas (TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$ , IL8, IL10) secretadas por las propias células tumorales y las células del sistema inmune. La IL-8, promueve la TEM en células de cáncer de mama y regula la expresión del miR-200 que, como se mencionó con anterioridad, inhibe el efecto de IL-8 sobre la TEM regulando de manera directa a los represores transcripcionales de E-Cadherina: ZEB1/ZEB2 (J. Zhang et al., 2020).

Los macrófagos asociados a tumores (TAM), son los principales constituyentes de estroma tumoral, contribuyen al proceso inflamatorio ya que son una fuente importante de citocinas, promueven el crecimiento tumoral y los procesos de angiogénesis, invasión y metástasis. Los TAMs se pueden clasificar en macrófagos activados por la vía clásica (tipo M1), que muestran un efecto antitumoral, y macrófagos activados por vía alternativa (tipo M2), con un efecto protumoral (Meng et al., 2020; Sánchez-González et al., 2020). La sobreexpresión de miR-200c incrementa los niveles de expresión de PAI-2, activador de plasminógeno, que es característico de los tumores malignos y se asocia con su progresión y metástasis, el aumento de PAI-2 estimula la expresión de CD206 y la secreción de IL-10, contribuyendo a la activación de los macrófagos M2 (Meng et al., 2020). El nivel de expresión de miR-149 se encuentra correlacionado negativamente con la expresión de CSF1, la disminución de CSF1 evita la estimulación de los TAM para producir EGF, el cual aumenta las propiedades invasivas de las células tumorales y evita el reclutamiento de macrófagos, por lo que una baja expresión de miR-149 se correlaciona con la infiltración de macrófagos (Sánchez-González et al., 2020) (Figura 8).

### ***5.8 miARNs relacionados a la regulación de la resistencia terapéutica***

Los miARNs contribuyen a la resistencia y al efecto transitorio de diversos anticancerígenos, así como un incremento a la sensibilidad a estos agentes específicos y su regulación puede determinar la eficiencia del tratamiento (Macfarlane & Murphy, 2010). La resistencia a la quimioterapia es una de las principales causas que provocan la recurrencia y la metástasis (S. Li et al., 2019).

Los fármacos quimioterapéuticos basados en platino se utilizan ampliamente en el tratamiento de una gran variedad de neoplasias malignas: el cisplatino, carboplatino y oxaliplatino. Estos compuestos son quimioterapéuticos de primera y segunda línea para el tratamiento de cáncer de mama, actúan como agentes alquilantes causando daño irreversible al ADN e induciendo apoptosis en las células cancerosas (S. Li et al., 2019; Lim et al., 2020; Yu, Cao, Ren, Zhang, & Liu, 2020). Las células resistentes a cisplatino presentan niveles elevados de miR-221 y miR-222, cuya molécula diana es p27, proteína que inhibe la progresión del ciclo celular (S. Li et al., 2019). El miR-148a-3p, por su parte, aumenta la sensibilidad al cisplatino, inhibiendo la expresión de la ATPasa transportador de cobre A (ATP7A/B), el cual disminuye el secuestro del platino incorporado a la célula por el transportador de cobre CTR1, a las vesículas intracelulares, favoreciendo su efecto citotóxico (Yu et al., 2020).

La doxorubicina es una antraciclina ampliamente utilizada en el tratamiento del cáncer de mama, este compuesto se intercala entre las cadenas de ADN inhibiendo su biosíntesis (Liang et al., 2020; H. Zhang, Zheng, Zeng, Li, & Zhou, 2021). El miR-520b promueve la apoptosis inducida por doxorubicina en las células de cáncer e inhibe la proliferación celular al disminuir los niveles del receptor para IGF-1 (H. Zhang et al., 2021). De la misma manera, miR-142-3p aumenta la sensibilidad a doxorubicina regulando negativamente a la proteína de alta movilidad HMGB1, cuya inhibición suprime la reparación del daño del ADN y genera una represión de la transcripción de genes relacionados a la inflamación y migración tumoral (Liang et al., 2020).

Aproximadamente, el 70% de los cánceres de mama, son del subtipo ER<sup>+</sup> por lo que son tratados por terapia endocrina, siendo el tamoxifeno el compuesto de uso recomendado. El tamoxifeno es un antagonista selectivo de los receptores a estrógenos, pero aproximadamente el 50% de las pacientes con cáncer de mama ER<sup>+</sup> eventualmente desarrollarán resistencia al tamoxifeno (Chu et al., 2015; Y. Gao, Zhang, Liu, & Li, 2019; X. Han et al., 2019; J. Liu et al., 2018; S. S. Liu et al., 2020). Las células resistentes a tamoxifeno inhiben transcripcionalmente el clúster miR-15a/miR-16 en la región intrónica del gen DLEU2 aumentando la expresión de E2F7, el cual a su vez inhibe a E2F1 que es el regulador de la expresión de miR-15a/miR-16, evitando de esta manera su efecto estimulador sobre la sensibilidad al tamoxifeno, al disminuir la expresión de Bcl-2 y de la ciclina E (Chu et al., 2015). De igual manera, interviene el asa de retroalimentación miR-26a/E2F7, las células quimio-resistentes presentan bajos niveles de miR-26a, que actúa como supresor tumoral al tener como blanco E2F7 y MYC (J. Liu et al., 2018).

La activación de ER $\alpha$  por 17- $\beta$  estradiol induce la expresión de miR-575, que actúa como oncogén, al inhibir la síntesis de CDKN1B y BRCA1, proteínas que suprimen la translocación del ER $\alpha$  al núcleo y su posterior interacción con la ciclina D1 (S. S. Liu et al., 2020). El miR-200b/c inhibe la expresión de c-MYB, el silenciamiento de este factor de transcripción reduce la TEM y disminuye la respuesta al tamoxifeno (Y. Gao et al., 2019), y el miR-24-3p reprime la expresión de Bim, por lo que sus niveles se encuentran aumentados en las células resistentes (X. Han et al., 2019).

El uso de trastuzumab (herceptin) es la primera opción de tratamiento para pacientes con cáncer HER2<sup>+</sup>, previene la activación del receptor a EGF, inhibiendo notablemente la proliferación tumoral, angiogénesis y metástasis; su eficacia es de aproximadamente el 26%, la remisión ocurre aproximadamente a los 9 meses y la mayoría de los pacientes adquieren resistencia al trastuzumab en el plazo de 1 año (Fu & Tong, 2020; Z. Li et al., 2020; H. Tang et al., 2019; Tormo et al., 2017). El

tratamiento con este anticuerpo, aumenta los niveles de miR-26a y miR-30b e inhibe la viabilidad celular, estos miARNs promueven el arresto celular en G1 al disminuir la expresión de CCNE2 cuya sobreexpresión es un mecanismo de resistencia en las células HER2<sup>+</sup> (Tormo et al., 2017), asimismo el miR-135b-5p, inhibe a CCND1 disminuyendo la capacidad proliferativa e invasiva de las células de este subtipo de cáncer de mama (Z. Li et al., 2020).

El miR-200c incrementa la sensibilidad a trastuzumab al modular la sobreexpresión de HER2<sup>+</sup> y de marcadores relacionados al estado de células madre cancerosas (H. Tang et al., 2019). Las células resistentes tienen bajos niveles de miR-126, que tiene como blanco el ARNm que codifica para p85 $\beta$ , subunidad principal de PI3K, impidiendo de esta manera la activación de la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR dando lugar a una disminución de la resistencia (Fu & Tong, 2020).

El paclitaxel es un alcaloide con actividad antitumoral utilizado ampliamente para la terapia de diferentes tipos de cánceres, ejerce su efecto citotóxico deteniendo la progresión de la mitosis al interferir con la función normal de los microtúbulos (Irani et al., 2020; Khordadmehr et al., 2020; Y. Li, Li, Lin, Lv, & Qiao, 2020). El cotratamiento de paclitaxel y de miR-34 potencia la reducción la viabilidad celular y proliferación, ya que la expresión de CCND1 es inhibida por el miR-34a (Y. Wang, Wu, Zhang, Wang, & Men, 2020). El miR-153-5p, por su parte, aumenta la sensibilidad de las células de cáncer de mama a paclitaxel al inducir el arresto celular en G2/M inhibiendo la expresión de Cdk1 (Khordadmehr et al., 2020).

La regulación de las proteínas relacionadas a la apoptosis es una estrategia desarrollada por las células resistentes a paclitaxel para evitar la muerte celular, el miR-125b contribuye a este aumento en la resistencia al inhibir la expresión de la proteína pro apoptótica Bak1 (M. Zhou et al., 2010); el miR-520h aumenta la resistencia al paclitaxel al modular PTEN, promoviendo su degradación y la activación de la vía AKT a través de la inhibición de la enzima desubiquitinasa OTUD3 que remueve las marcas de ubiquitina de PTEN dando lugar a su degradación por el proteasoma (Geng et al., 2020).

El miR-7 disminuye la expresión de MRP1, proteína que transporta fármacos hacia el exterior de la célula, evitando su efecto citotóxico, y de la proteína antiapoptótica Bcl-2, esto provocará un aumento en la sensibilidad tanto a paclitaxel como a carboplatino (T. Hong et al., 2019). El miR-22 suprime el crecimiento celular aumentando el efecto de paclitaxel al regular negativamente a NRAS, miembro de la familia GTPasas pequeñas Ras, que actúa como oncogén previniendo la activación de las vías

Tabla 4. miRs relacionados a la resistencia al tratamiento

Agente	Efecto sobre la sensibilidad celular al tratamiento	MiARN(s)	Proteína(s), Gen(es) de interacción, relacionado(s) o blanco(s)	Línea Celular	Subtipo de Cáncer de Mama	Referencia
Cisplatino	↓	miR-221/222	p27	MDA-MB-231 T47D	Triple Negativo B Luminal A	(Yu et al., 2020)
	↑	miR-148a-3p	ATP7A y B	MDA-MB-231T47D	Triple Negativo B Luminal A	(Yu et al., 2020)
Oxaliplatino	↑	miR-320c	Chk1	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(Lim et al., 2020)
Doxorubicina	↑	miR-142-3p	HMGB1	MCF-7	Luminal A	(Liang et al., 2020)
		miR-520b	IGF-1R	MCF-7 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo B	(H. Zhang et al., 2021)
Tamoxifeno	↑	miR-15a/miR-16	Ciclina E, Bcl2, E2F7	MCF-7	Luminal A	(Chu et al., 2015)
		miR-24-3p	Bim	MCF-7	Luminal A	(X. Han et al., 2019)
		miR-26a	E2F7	MCF-7	Luminal A	(J. Liu et al., 2018)
	↓	miR-200	C-MYB	MCF-7	Luminal A	(Y. Gao et al., 2019)
		miR-575	ER $\alpha$ -miR-575-p27	T47D	Luminal A	(S. S. Liu et al., 2020)
Trastuzumab (Herceptin)	↑	miR-26a/miR-30b	CCNE2	BT474	HER2+	(Tormo et al., 2017)
		miR-135b-5p	CCND2	SKBR3 BT474	HER2+ Luminal B	(Z. Li et al., 2020)
		miR-200c	ZEB1, BMI1, Jagged1	SKBR3	HER2+	(H. Tang et al., 2019)
	↓	miR-126	PIK3R2 (vía AKT/mTOR)	SKBR3 BT474	HER2+ Luminal B	(Fu & Tong, 2020)
Paclitaxel	↑	miR-7	MRP1, BCL2	MCF-7 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo B	(T. Hong et al., 2019)
		miR-22	NRAS	MCF-7 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo B	(Song, Wang, Wen, Zhao, & Bian, 2018)
		miR-34a	CCND1	MCF-7 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo B	(Irani et al., 2020)
		miR-107	TPD52	MCF-7	Luminal A	(G. Wang, Ma, Shi, Guo, & Niu, 2019)
		miR-146a	IRAK1	MCF-7	Luminal A	(Y. Li, W. Li, et al., 2020)
		MiR-153-5p	CDK1	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(Y. Wang et al., 2020)
	↓	miR-193a-5p	P53	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(Khordadmehr et al., 2020)
		miR-125b	Bak1	MDA-MB-435 MDA-MB-231 BT474	Triple Negativo A Triple Negativo B Luminal B	(M. Zhou et al., 2010)
		miR-520h	OTUD3-PTEN	MCF-7	Luminal A	(Geng et al., 2020)
Selinexor	↑	miR-34a	Survivina	MDA-MB-231 SUM-159	Triple Negativo B Triple Negativo B	(Martini et al., 2021)
Gemcitabina	↑	miR-187-3p	FGF9	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(T. Wu et al., 2020)
Decitabina	↓	miR-155	TSPAN5	MDA-MB-231 BT549	Triple Negativo B Triple Negativo B	(L. W. Yang et al., 2020)
Cecitumab	↓	miR-155-5p	GSDME	MDA-MB-231 MDA-MB-468	Triple Negativo B Triple Negativo A	(W. Xu et al., 2021)

↑ = Aumentado, ↓ = Disminuido

de señalización PI3K/AKT, MAPK/ERK y NFκB implicadas en la progresión tumoral (Song et al., 2018). El miR-107 mejora la sensibilidad a paclitaxel inhibiendo a TPD52 (proteína tumoral D52) altamente expresada en el cáncer de mama al disminuir de la viabilidad celular y también promueve la apoptosis al disminuir los niveles de Wnt1 y ciclina D1 (G. Wang et al., 2019). En cuanto a la regulación de elementos relacionados a la respuesta inflamatoria, el miR-146a disminuye a la serina/treonina cinasa IRAK1, involucrado en la transducción de señales mediada por el receptor tipo Toll y el receptor a interleucina 1, mejorando la sensibilidad al tratamiento a paclitaxel (Y. Li, W. Li, et al., 2020).

El miR-155 incrementa la resistencia a decitabina en las células de cáncer de mama, este agente inhibe la metilación del ADN al ser un inhibidor específico de la metiltransferasa de ADN (DNMT), bloqueando la proliferación (L. W. Yang et al., 2020). El cetuximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de EGF, que esta sobre expresado en el cáncer de mama triple negativo, la disminución de los niveles de miR-155-5p promueve la citotoxicidad mediada por cetuximab e induce la piroptosis (W. Xu et al., 2021).

## **6. Aplicaciones clínicas de los miARNs**

### ***6.1 miARNs extracelulares como biomarcadores***

Se han detectado miARNs circulantes en fluidos biológicos, por ejemplo: plasma, suero, líquido cefalorraquídeo, saliva, leche materna, orina, lágrimas, calostro, líquido peritoneal, líquido bronquial, líquido seminal y líquido folicular ovárico, así como en el sobrenadante de cultivos celulares (O'Brien et al., 2018; Sohel, 2020). Los miARNs extracelulares pueden actuar como reguladores autocrinos, paracinos y endócrinos, modulando las actividades celulares, tal y como lo hacen las hormonas (Iftikhar & Carney, 2016).

La liberación de los miARNs al espacio extracelular es un proceso regulado, que puede estar ya sea contenido en vesículas como exosomas, microvesículas y cuerpos apoptóticos, (Sohel, 2020), o unido a un complejo proteico, como es la proteína AGO2, HDL y nucleofosmina 1 (NPM1) (Iftikhar & Carney, 2016; Sohel, 2020). El mecanismo de carga de las vesículas con los miARN aún no se ha dilucidado por completo. El mecanismo de entrada de los miARNs a la célula puede ser por endocitosis mediada por el receptor a HDL, fagocitosis y la fusión directa de las vesículas con la membrana celular (O'Brien et al., 2018). La transferencia de miARNs puede llevarse a cabo a través

de los contactos intercelulares como las uniones comunicantes (Iftikhar & Carney, 2016; O'Brien et al., 2018).

Un aspecto importante que diferencia los miARN extracelulares de los miARN intracelulares es su estabilidad, por ejemplo, son resistentes a la temperatura ambiente, al almacenamiento prolongado, a condiciones físicas extremas (ciclos de congelación/descongelación), cambios en el pH y a la acción de las RNAsas (Mitchell et al., 2008). Por lo que los miARNs presentes en los fluidos extracelulares, pudieran usarse como biomarcadores de diversas enfermedades, incluido el cáncer, ya que poseen características deseables: estabilidad a la degradación enzimática endógena, al muestreo no invasivo, y cambios en sus perfiles de expresión dependiendo del avance de la enfermedad. Existen diversos métodos para detectar, identificar y cuantificar los miARN: qRT-PCR, secuenciación y microarreglos de ARN (Condrat et al., 2020; Mitchell et al., 2008; Sohel, 2020).

### ***6.1.2 miARNs como biomarcadores de cáncer de mama***

La expresión anormal de miARNs circulantes en el cáncer, se asocia a la expresión aberrante de proteínas asociadas al desarrollo tumoral, ya que cerca del 50% de los genes que dan lugar a los miARNs, se localizan en áreas genómicas asociadas al desarrollo del cáncer que sufren de translocaciones o amplificaciones atípicas (Bhaskaran & Mohan, 2014; Condrat et al., 2020; Sohel, 2020). Se han propuesto algunos miARNs como biomarcadores para la detección temprana y oportuna del cáncer de mama: miR-30b-5p (Adam-Artigues, Garrido-Cano, Simón, et al., 2021), miR-99a-5p (Garrido-Cano et al., 2020), miR-155 (J. G. Han et al., 2017), miR-362-5p y miR-185-5p (K. Zhang et al., 2021). Por su parte, la alta expresión de miR-141 y miR-181b se relaciona con carcinomas más agresivos, etapa III y IV (Taha, Mitwally, Soliman, & Yousef, 2020).

Las pacientes jóvenes con cáncer de mama HER<sup>+</sup> presentan niveles séricos elevados de miR-1908-3p en comparación a pacientes mayores de 50 años (Zhu et al., 2020). La expresión reducida de miR-195 a nivel plasmático se relaciona con la enfermedad metastática y no con una enfermedad local luminal A, contrario a la expresión aumentada de miR-331 circulante (McAnena et al., 2019). Los pacientes con cáncer de mama triple negativo en sus primeras etapas, presentan una disminución en los niveles plasmáticos de miR-940 (W. Liu, Xu, Guan, & Meng, 2018) y un aumento de los miR-105 y miR-93-3p (H. Y. Li et al., 2017), mientras que los pacientes en la etapa IV, que es la más avanzada, presentan un aumento en la expresión de miR-629-3p, que se ha relacionado al desarrollo de metástasis linfática, específicamente metástasis pulmonar (J. Wang, C. Song, et al., 2017).

El uso combinado de diversos miARNs puede llegar a incrementar la sensibilidad y especificidad diagnóstica, así como la capacidad discriminativa entre los grupos de estudio (J. G. Han et al., 2017; Itani et al., 2021; McAnena et al., 2019). En la siguiente tabla (Tabla 5) se resumen las características de los diferentes miARN que se han identificado en pacientes con cáncer de mama, y que pudieran en un momento, llegar a ser considerados como biomarcadores.

**Tabla 5. Expresión diferencial de miARNs con potencial de biomarcadores de cáncer de mama.**

miARN(s)	Muestra	Patrón de expresión	AUC (área bajo la curva)	Sensibilidad	Especificidad	Referencia
miR-185-5p	Plasma	↑	0.957	92.6%	92.3%	(K. Zhang et al., 2021)
miR-362-5p		↑				
miR-30b-5p	Plasma	↑	0.800	78.3%	72.3%	(Adam-Artigues, Garrido-Cano, Simón, et al., 2021)
miR-145-5p	Plasma	↑	0.930	87.9%	88.6%	(Ashirbekov et al., 2020)
miR-191-5p		↑				
miR-99a-5p	Plasma	↑	0.691	68.8%	65.28%	(Garrido-Cano et al., 2020)
miR-1908-3p	Suero	↑	0.838	---	---	(Zhu et al., 2020)
miR-940	Suero	↓	0.900	94.5%	78.6%	(W. Liu et al., 2018)
miR-105	Plasma	↑	0.928	81%	95%	(H. Y. Li et al., 2017)
miR-93-3p		↑	0.650			
miR-629-3p	Biopsia	↑	0.865	75%	91.3%	(J. Wang, C. Song, et al., 2017)
miR-21	Suero	↑	0.918	85.7%	85.7%	(J. G. Han et al., 2017)
miR-155		↑				
miR-365		↓				
miR-25-3p	Suero	↑	0.748	57.1%	95%	(T. Zhao et al., 2021)
miR-148a	Suero	↓	0.950	94.6%	90.9%	(Elhelbawy, Zaid, Khalifa, Gohar, & Fouda, 2021)
miR-30c			0.980	97.3%	96.3%	
miR-145	Plasma	↑	0.970	97.0%	91.0%	(Itani et al., 2021)
miR-425-5p		↑				
miR-139-5p		↑				
miR-130a		↑				

↑ = Aumentado, ↓ = Disminuido



**Continuación Tabla 5. Expresión diferencial de miARNs con potencial de biomarcadores de cáncer de mama.**

miARN(s)	Muestra	Patrón de expresión	AUC (área bajo la curva)	Sensibilidad	Especificidad	Referencia
miR-141	Biopsia	↑	0.980	90.0%	93.0%	(Taha et al., 2020)
miR-181b		↑				
miR-23b		↑				
miR-331	Plasma	↑	0.902	95.0%	76.0%	(McAnena et al., 2019)
miR-195		↓				
miR-221	Plasma	↑	0.880	64.5%	96.3%	(F. Li, 2020)
miR-489		↓				
miR-30b-5p	Plasma	↑	0.920	82.3%	87.5%	(Adam-Artigues, Garrido-Cano, Carbonell-Asins, et al., 2021)
miR-99a-5p		↑				

↑ = Aumentado, ↓ = Disminuido

## 6.2 Terapia genómica dirigida a miARNs

Los ncARNs y las proteínas involucradas en su biogénesis y actividad, se han convertido en nuevas dianas para el desarrollo de estrategias terapéuticas para el tratamiento eficiente de diversas patologías (Toden, Zumwalt, & Goel, 2021). El desarrollo de estrategias terapéuticas, principalmente para el tratamiento del cáncer, basadas en miARNs, se fundamentan en que estas moléculas pueden inhibir múltiples vías de señalización intracelulares interconectadas, al suprimir la expresión de genes implicadas en el crecimiento celular (Forterre, Komuro, Aminova, & Harada, 2020). Los acercamientos terapéuticos contra el cáncer se enfocan a modular la expresión de los miARNs tumorales, por un lado, restaurando la expresión de los miARN silenciados, o inhibiendo a los miARNs sobreexpresados, esto mediante la aplicación de secuencias antagonistas (Forterre et al., 2020; Toden et al., 2021).

Las estrategias que tienen como objetivo restaurar la función de los miARNs, utilizan miméticos de miARNs que son oligonucleótidos sintéticos, generalmente bicatenarios (pre-miARN) que en el interior celular son procesados por la maquinaria endógena a una cadena monocatenaria que se incorpora en el complejo RISC (Forterre et al., 2020); en cuanto a los inhibidores que tienen como blanco diversos oncomiRs, destacan el uso de oligonucleótidos antisentido (ASOs) que inhiben miARNs blanco basados en la hibridación por complementariedad de bases, entre estos ASOs se encuentra los ácidos nucleicos bloqueados (LNAs) y los antagomiRs, y el uso de las “esponjas de miARNs” que son plásmidos de ADN o ARNs que contienen múltiples motivos de unión para

miARNs complementarios a la secuencia “base o semilla” (Forterre et al., 2020; Toden et al., 2021); entre los sistemas de transferencia para estas moléculas se encuentran liposomas, exosomas, polímeros catiónicos y vectores virales asociados a adenovirus (Toden et al., 2021).

### **6.1.2 Terapia genómica dirigida a miARNs en cáncer de mama**

Algunos de los estudios realizados tanto *in vitro* como *in vivo* para el tratamiento de cáncer de mama se resumen en la tabla 5. Las terapias encaminadas a reestablecer la función de los miARNs que fueron suprimidos durante el desarrollo tumoral del cáncer de mama son: a) la administración intratumoral del mimético del miR-4306, provocando la disminución de la capacidad de las células tumorales para realizar metástasis al nodo linfático y al pulmón en los ratones BALB/c, así como una reducción en la angiogénesis y tamaño del tumor (Z. Zhao et al., 2019); b) la inhibición de HIF-1 $\alpha$  por la administración *in vivo* del mimético de miR-497 que reprime el crecimiento tumoral y angiogénesis (Z. Wu et al., 2016); c) el mimético de miR-26a reprime el crecimiento tumoral *in vivo* e incrementa el efecto de 5-fluorouracilo y carboplatino en el modelo de cáncer de mama (Tanno, Zhang, Lazarski, Liu, & Zheng, 2017); d) el tratamiento con T-VISA-miR-34a inhibe el crecimiento celular y aumenta la supervivencia del modelo de cáncer de mama murino (L. Li et al., 2012); y e) el mimético de miR-34a aumenta la sensibilidad a doxorrubicina *in vivo*, mejorando el pronóstico de supervivencia del paciente (Deng et al., 2014).

La otra modalidad en la terapia génica dirigida contra el cáncer de mama es inhibir la función de los miARNs que son generalmente sobreexpresados durante el desarrollo y progresión tumoral: a) el tratamiento con el antagonista de miR-10b, disminuye el volumen tumoral en el modelo murino de cáncer de mama (Devulapally et al., 2015); b) la administración del antagonista de miR-21 induce la apoptosis *in vitro* por inhibición del gen proapoptótico PTEN, disminuye el tamaño tumoral y los niveles de HIF-1 $\alpha$  y VEGF, dando como resultado una inhibición de la angiogénesis *in vivo* (D. Zhao et al., 2013); c) la administración del antagonista de miR-21, aumenta la expresión de PTEN y PDCD4 a nivel del tejido y promueve la apoptosis al aumentar la forma activa de la caspasa 3 (Yin et al., 2019); d) el cotratamiento del antagonista de miR-21 con doxorrubicina, inhibe el crecimiento tumoral y disminuye la expresión de los marcadores relacionados a las células madre tumorales (CSCs): Nanog, Oct4 y Sox 3, disminuyendo la agresividad *in vivo* (Y. Ren et al., 2016).

**Tabla 6. Estrategias terapéuticas basadas en miARNs para cáncer de mamá (estudios preclínicos).****A. Estrategias dirigidas a miARNs regulados negativamente/estrategias de reemplazo de miARNs**

Estrategia de tratamiento	microARN blanco	Diana del miARN	Modelo <i>in vitro</i>	Modelo <i>in vivo</i>	Administración, sistema de entrega	Efecto biológico	Referencia
mimético miR-4306	miR-4306	SIX1, Cdc42, VEGFA	MDA-MB-468, MDA-MB-231, T47D	Xenoinjerto ortópico en BALB/c	Admon. intratumoral; conjugado con colesterol	Disminución de la proliferación, metástasis, aumento de la sensibilidad a cisplatino	(Z. Zhao et al., 2019)
mimético miR-26a	miR-26a	Bak1	MDA-MB-231	Xenoinjerto en NSG y BALB/c	Admón. intravenosa, quimera conjugada con aptamero y colesterol	Incremento de la apoptosis, disminución del volumen tumoral	(Tanno et al., 2017)
mimético miR-497	miR-497	HIF-1 $\alpha$	MCF-7	Xenoinjerto en BALB/c	Admón. subcutánea	Inhibición del crecimiento tumoral y angiogénesis	(Z. Wu et al., 2016)
T-VISA-miR-34a	miR-34a	E2F3, CD44, SIRT1	MDA-MB-231	Xenoinjerto en BALB/c	Admón. intravenosa, complejo liposomal	Inhibición del crecimiento tumoral, aumento de la supervivencia	(L. Li et al., 2012)
mimético miR-34a	miR-34a	Bcl-2	MDA-MB-231	Xenoinjerto en BALB/c	Admón. subcutánea, nanopartículas de ácido hialurónico-quitostano	Inhibición del crecimiento tumoral en cotratamiento con doxorubicina	(Deng et al., 2014)

**B. Estrategias dirigidas a miARNs regulados positivamente/estrategias de inhibición de miARNs**

Estrategia de tratamiento	microARN blanco	Diana del miARN	Modelo <i>in vitro</i>	Modelo <i>in vivo</i>	Administración, sistema de entrega	Efecto biológico	Referencia
antagomiR-21	miR-21	PTEN	4T1	Xenoinjerto ortópico	Admón. intravenosa	Inhibición de la angiogénesis, disminución del tamaño tumoral	(D. Zhao et al., 2013)
antagomiR-21 (LNA)	miR-21	PTEN y PDCD4	MDA-MB-231	Xenoinjerto ortópico	Admón. intravenosa, nanopartícula (fago $\Phi$ 29), conjugada con un aptamero para CD133	Inhibición del tamaño del tumor	(Yin et al., 2019)
antagomiR-10b	miR-10b	HoxD10	MDA-MB-231	Xenoinjerto en BALB/c	Admon. Subcutánea, nanopartículas de PLGA	Inhibición del tamaño del tumor	(Devulapally et al., 2015)
antagomiR-21	miR-21	---	MDA-MB-231	Xenoinjerto	Admón. intravenosa, nanopartícula de poliamidoamina (HGPNs).	Inhibe el crecimiento tumoral y disminuye los niveles de expresión de Nanog, Oct4 y Sox2	(Y. Ren et al., 2016)

### III. CONCLUSIONES

A partir del descubrimiento de los miARNs en *Caenorhabditis elegans* en 1993, y su posterior detección en células humanas en el año 2000, el interés por la investigación en este campo ha crecido de manera significativa, con el objetivo de entender las implicaciones de estas moléculas en las funciones celulares, como el equilibrio homeostático, así como su impacto en el desarrollo y progresión de patologías humanas, principalmente en el cáncer, como el cáncer de mama.

Desde la primera asociación de la función de los miARNs en el cáncer de mama por Iorio y colaboradores en 2005, y de acuerdo con todas las publicaciones posteriores, la expresión aberrante de miARNs tiene un papel fundamental en la fisiopatología celular, ya que el rol de los miARNs en el cáncer de mama es el control de la expresión de oncogenes, a través de tsmiRs, los cuales tienen que estar reprimidos, y de los genes supresores tumorales, a través de oncomiRs, altamente expresados. Estos descubrimientos se han realizado mediante procedimientos experimentales como la inhibición o sobreexpresión de estas moléculas y la evaluación de sus efectos funcionales en líneas celulares y ensayos *in vivo*, así como la identificación de sus dianas (ARNm blanco) mediante el análisis bioinformático y su subsecuente comprobación experimental.

Los modelos celulares de cáncer de mama, ya sea de cultivos primarios o líneas celulares, evidencian que cambios en los patrones de expresión de miARNs dan lugar a cambios biológicos anormales, alterando vías de señalización clave y las “características de cáncer”, tienen asociación con las alteraciones en los niveles de miARNs que regulan la proliferación celular (miR-15a, miR-27a, miR-497), la evasión de la apoptosis (miR-125b, miR-424, miR-937), la invasión y metástasis (miR-200, miR-425-5p, miR-128), evasión de la destrucción mediada por el sistema inmune y de la inflamación promovida por el tumor (miR-195, miR-200, miR-519a-3p), la inmortalidad replicativa (miR-296 y miR-512), la inducción de la neoangiogénesis (miR-24, miR-34a, miR-126), la reprogramación del metabolismo energético (miR-381, miR-206b, miR-30a-5p), y la resistencia a los fármacos antineoplásicos (miR-193a-5p, miR-221, miR-575). La transformación maligna altera los perfiles de expresión de estos miARNs y a su vez, los miARNs son capaces de promover esta transformación.

Un número creciente de publicaciones ha evidenciado que un número importante de miARNs pueden encontrarse en los fluidos extracelulares, cuyas características intrínsecas les han permitido ser considerados como: a) biomarcadores no invasivos para el diagnóstico del cáncer de mama desde sus primeras manifestaciones hasta estados terminales; b) herramientas de investigación de la historia natural de la enfermedad y su pronóstico; y c) para el monitoreo del tratamiento con el fin de evaluar su efectividad. El desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en miARNs para el caso del cáncer de mama aún se encuentran en experimentación preclínica.

Por lo que cada vez hay más evidencias que demuestran que los miARNs juegan un papel clave en la función y homeostasis celular, por lo que su desregulación se traduce en el desarrollo y en la alteración de las vías moleculares críticas involucradas en la progresión y desarrollo del cáncer de mama.

#### IV. PERSPECTIVAS

La interacción entre los miARNs, su localización, tipo y estado celular, así como la regulación mediada por miARNs, sigue aún bajo investigación. La regulación de los mecanismos internos de las células tumorales es compleja, la detección de moléculas clave, así como la exploración de los mecanismos que las rigen y sus efectos proveen conocimiento basado en evidencias; el análisis de datos bioinformáticos combinado con los experimentos de biología molecular se ha convertido en las estrategias principales para el descubrimiento de factores claves de procesos celulares y ese es el caso de los miARNs.

Con el desarrollo tecnológico de métodos y tecnologías de caracterización de miARNs, como lo son los microarreglos de ARN, qRT-PCR y la secuenciación, los miARNs se han convertido en uno de los temas principales de las investigaciones del cáncer de mama. Uno de los principales retos es la identificación de todos los miARNs del genoma humano y sus blancos (miARNoma), así como su comprobación experimental y el establecimiento de su contribución a la transformación maligna.

El perfil de expresión de los miARN se puede asociar a los tipos, el grado y otras características clínicas del cáncer de mama, por lo que son candidatos potenciales como biomarcadores de diagnóstico y pronóstico, así como blancos y herramientas terapéuticas; pero aún se requieren más estudios para su validación como marcadores en estudios epidemiológicos y con pacientes de diferentes características clínico-patológicas y con relación a diferentes poblaciones.

El uso de miARNs como biomarcadores no invasivos en fluidos biológicos aún tiene algunas limitaciones, como lo son la baja concentraciones en los fluidos corporales y la similitud entre familias de miARNs, pre-miRs e isomiRs, que deben superarse antes de una aplicación clínica generalizada. Otro punto importante es el estudio de las implicaciones en la comunicación celular de los exosomas de miARNs, su papel en la contribución de la modulación del microambiente tumoral y debido a su mayor estabilidad en comparación a los miARNs intracelulares, podrían ser empleados como posibles biomarcadores.

Para el desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer de mama es necesario validar con precisión las moléculas diana, los efectos de la administración de agentes basados en miARNs y mejorar en eficiencia y especificidad de sistemas de envío de estos agentes, por lo que este un campo relativamente nuevo de investigación.

Investigaciones posteriores contribuirán a la identificación de nuevos miARNs, sus funciones biológicas y sus genes diana, lo que ampliara el conocimiento de las funciones celulares de miARNs en la progresión del cáncer de mama, entre otros tipos de cáncer.

## V. ANEXOS

### Anexo A. miRs relacionados a la regulación del ciclo celular, proliferación, migración, invasión y metástasis

**Tabla 6. OncomiRs relacionados a la regulación del ciclo celular, proliferación, migración, invasión y metástasis**

miARN	Proteína(s), Gen(es) de interacción, relacionado(s) o blanco(s)	Efecto Biológico	Línea Celular	Subtipo de Cáncer de Mama	Referencia
miR-15-5p	HPSE2	Promueve el crecimiento celular y metástasis.	MCF-7 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo B	(B. Wu et al., 2020)
miR-16-5p	AKT3	Arresto del ciclo celular y promueve la apoptosis	MCF-7 BT-549	Luminal A Triple Negativo B	(Ruan & Qian, 2019)
miR-17-92	ADORA1	Promueve el crecimiento celular e invasión	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(Hossain et al., 2020)
miR-26a	E2F1	Promueve la proliferación y resistencia a tamoxifeno	MCF-7	Luminal A	(J. Liu et al., 2018)
miR-27a	GSK3 $\beta$	Promueve la proliferación e invasión, inhibe la apoptosis	MDA-MB-231 BT-20	Triple Negativo B Triple Negativo A	(H. Chen et al., 2020)
miR-27a	PTEN, BAX (vía AKT)	Promueve la proliferación, migración e invasión	MDA-MB-231 MDA-MB-468	Triple Negativo B Triple Negativo A	(J. Wu et al., 2018)
miR-27a-3p	GSK3 $\beta$	Promueve la proliferación y metástasis	MDA-MB-231 BT-549	Triple Negativo B Triple Negativo B	(X. Wu et al., 2020)
miR-96-5p	AK3 (vía MEK/ERK)	Promueve la migración	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(Qin, Feng, Sun, & Jiang, 2020)
miR-125	MSI1	Promueve el fenotipo mesenquimal	MCF-7	Luminal A	(Forouzanfar et al., 2021)
miR-135b	LATS2	Regulación del ciclo celular, promueve la proliferación, migración e invasión	MCF-7 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo B	(Hua et al., 2016)
miR-146a	NM23-H1	Promueve de la proliferación y la invasión	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(J. Chen et al., 2020)
miR-182-5p	FBXW7 (vía TLR4/NF- $\kappa$ B)	Inhibición de la proliferación e invasión	MDA-MB.231 BT-549	Triple Negativo B Triple Negativo B	(X. Wu et al., 2020)
miR-193	ING5/PI3K/AKT	Promueve la proliferación y metástasis	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(J. H. Xu et al., 2020)
miR-200b	ERM (Ezrin - Radixin - Mioesin)	Promueve la metástasis e invasión	MDA-MB-231 MCF-7	Triple Negativo B Luminal A	(H. Hong et al., 2016)
miR-211	SOX11/NGN2	Promueve la metástasis ( <i>in vivo</i> principalmente al cerebro)	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(J. K. Pan et al., 2021)

miR-221/221	PTEN/Akt-NFkB-COX2	Promueve la proliferación, migración e invasión y la capacidad de autorrenovación	MCF-7 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo B	(B. Li et al., 2017)
miR-337-3p	STAT3	Promueve la metástasis y la expresión de marcadores EMT	4T1	Triple Negativo (Ratón)	(P. Du et al., 2020)
miR-374a	WIF1, PTEN, WNT5A	Promueve la metástasis	MDA-MB-231 MCF-7 4T1	Luminal A Triple Negativo B Triple Negativo (Ratón)	(Cai et al., 2013)
miR-374a-5p	ARRB1	Promueve el crecimiento y migración	MDA-MB-231 MDA-MB-468	Triple Negativo B Triple Negativo A	(Son et al., 2019)
miR-423	TNIP2	Promueve la invasión	MCF-7 MDA-MB-231 SK-BR-3	Luminal A Triple Negativo B HER2+	(T. Dai et al., 2020)
miR-425-5p	PTEN	Promueve la proliferación y migración	MCF-7 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo B	(Xiao et al., 2019)
miR-492	SOX7	Promueve la proliferación y progresión del ciclo celular	ZR-75-30	Luminal B	(F. Shen et al., 2015)
miR-494	PAK1	Inhibición de la metástasis	MDA-MB.231 BT-549	Triple Negativo B Triple Negativo B	(Zhan et al., 2017)
miR-519	HUR	Inhibición la proliferación celular	MCF-7	Luminal A	(L. Ren et al., 2020)
miR-615-3p	PICK1/TGFβRI	Promueve la metástasis y promueve la TEM	MDA-MB-231 MCF-7	Triple Negativo B Luminal A	(Lei et al., 2020)
miR-616	TIMP2	Promueve la migración e invasión	MDA-MB-231 MCF-7	Triple Negativo B Luminal A	(C. Yuan, 2019)
miR.640	WNT7B	Inhibición de la migración e invasión	MDA-MB-231 MCF-7	Triple Negativo B Luminal A	(C. Tang et al., 2021)
miR-665	NR4A3	Promueve la metástasis	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(X. G. Zhao et al., 2019)
miR-876-5p	TFAP2A	Inhibición de la proliferación, migración e invasión	MCF-7 T47D	Luminal A Luminal A	(J. Xu et al., 2019)
miR-937-5p	SOX17	Promueve la proliferación	MDA-MB-231 BT-474	Triple Negativo B Luminal B	(Xiong et al., 2021)
miR-940	FOXO3	Promueve la proliferación e invasión	MCF-7 T47D	Luminal A Luminal A	(H. Zhang, J. Peng, et al., 2020)
miR-106b-5p	CNN1 (via Rho/ROCK1)	Promueve la metástasis ( <i>in vivo</i> principalmente pulmón)	MDA-MB-231 MCF-7 T47D CAMA-1	Triple Negativo B Luminal A Luminal A Luminal A	(Z. Wang et al., 2020)
miR-1207-5p	STAT6, CDKN1A, CDKN1B	Promueve la proliferación y progresión del ciclo celular	T-47D MDA-MB-231 MCF-7	Luminal A Triple Negativo B Luminal A	(Yan et al., 2017)
miR-3194-3p	AQP1	Promueve la proliferación, migración, invasión	MCF-7	Luminal A	(Wei et al., 2020)



**Tabla 7. TsmiRs relacionados a la regulación del ciclo celular, proliferación, migración, invasión y metástasis**

miARN	Proteína(s), Gen(es) de interacción, relacionado(s) o blanco(s)	Efecto Biológico	Línea Celular	Subtipo de Cáncer de Mama	Referencia
miR-15a	CNNE1	Inhibición de la proliferación	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(Luo, Li, Gao, et al., 2013)
miR-16	CNNE1, E2F7	Inhibición de la proliferación celular	MCF-7 SK-BR-3	Luminal A HER2+	(X. Guo et al., 2015)
miR-17-92	ADORA1	Inhibición del crecimiento celular e invasión	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(Hossain et al., 2020)
miR-22-3p	PGC1 $\beta$ (via PPAR $\gamma$ )	Inhibición de la proliferación y migración	MDA-MB-231 MCF-7	Triple Negativo B Luminal A	(X. Wang et al., 2021)
miR-26a-5p	RNF6	Inhibición del crecimiento celular	MCF-7 T47D	Luminal A Luminal A	(Z. M. Huang et al., 2019)
miR-30c-2-3p	CCNE1	Inhibe la proliferación, invasión y la expresión de genes relacionados a la respuesta inmune	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(Shukla et al., 2015)
miR-33a	EZH2	Inhibición del crecimiento celular, motilidad e induce arresto del ciclo celular	MDA-MB.231 BT-549	Triple Negativo B Triple Negativo B	(Weihua et al., 2020)
miR-34a	CCND1	Inhibición de la proliferación, viabilidad celular y aumento de la quimiosensibilidad a paclitaxel	MCF-7 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo B	(Irani et al., 2020)
miR-34a	TPD52	Inhibición de la migración y metástasis por regulación EMT	MDA-MB-231 MCF-7	Triple Negativo B Luminal A	(G. Li et al., 2016)
miR-34b/c-5p	NK1R	Inhibición de la proliferación celular e induce el arresto en G2/M.	MCF-7 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo B	(L. Zhang et al., 2019)
miR-34b-5p	ARHGAP1	Inhibición de la proliferación, migración e invasión.	MCF-7 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo B	(L. Dong et al., 2020)
miR-92b	Gabra3	Inhibición de la migración, invasión y EMT	MDA-MB-231 BT-549	Triple Negativo B Triple Negativo B	(Y. Y. Li et al., 2019)
miR-93	CNNE1, E2F2	Inhibición de la proliferación, y aumento de la quimiosensibilidad a paclitaxel	BCap37	---	(Bao et al., 2020)
miR-101	EYA1	Inhibición de la proliferación, induce la apoptosis	SK-BR-3	HER2+	(Guan et al., 2016)

miR-101	SOX2	Inhibición del crecimiento celular, proliferación, migración e induce la apoptosis	MCF-7 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo B	(J. Wang, H. Zeng, et al., 2017)
miR-101-3p	COX-2/MMP1	Inhibición de la migración y metástasis	MDA-MB-231 MCF-7	Triple Negativo B Luminal A	(Harati et al., 2020)
miR-124-3p	NRP-1	Inhibición de la proliferación, progresión del ciclo celular y migración	4T1 MDA-MB-231	Triple Negativo Triple Negativo B	(J. Zhang, X. Zhang, et al., 2021)
miR-128-3p	LIMK1/CFL1	Inhibición de la proliferación, motilidad y promueve el arresto celular	MDA-MB-231 HCC1937	Triple Negativo B Triple Negativo A	(J. Zhao et al., 2019)
miR-129	STAT3	Inhibición de la proliferación y la invasión	MDA-MB-231 MDA-MB-468	Triple Negativo B Triple Negativo A	(P. Shi et al., 2019)
miR-133	YES1	Inhibición del crecimiento celular	MDA-MB-231 BT-474	Triple Negativo B Luminal B	(G. Zhang et al., 2020)
miR-133a	LASP1	Inhibición de la proliferación, migración e invasión	MDA-MB-231 SK-BR-3	Triple Negativo B HER2+	(Sui et al., 2018)
miR-135b	SMAD	Inhibición de la EMT y metástasis	MDA-MB-231 MCF-7	Triple Negativo B Luminal A	(W. Yang et al., 2020)
miR-138	Vimentina	Inhibición de la metástasis y EMT	MDA-MB-231 MCF-7	Triple Negativo B Luminal A	(J. Zhang et al., 2016)
miR-139-3p	RAB1A	Inhibición de la invasión y migración	MDA-MB-231 MCF-7	Triple Negativo B Luminal A	(W. Zhang, Xu, Wang, Tang, & He, 2019)
miR-140-3p	Sindecano-4	Inhibición de la invasión, motilidad y adhesión a la MEC.	MCF-7 MDA-MB-231 SK-BR-3	Luminal A Triple Negativo B HER2+	(Onyeisi et al., 2021)
miR-142-3p	RAC1/PAK1	Inhibición del crecimiento celular y metástasis, y de la expresión proteínas relacionadas a la TEM	MDA-MB-231 MCF-7	Triple Negativo B Luminal A	(T. Xu et al., 2020)
miR-143	ERK5/ MAP3K7	Inhibición del crecimiento celular	MCF-7	Luminal A	(L. L. Zhou et al., 2017)
miR-145	TGF- $\beta$ 1	Inhibición de la proliferación y migración	MDA-MB-231 MCF-7	Triple Negativo B Luminal A	(Ding et al., 2017)
miR-145-5p	TGF $\beta$ R2	Inhibición de la proliferación, inducción a la apoptosis, aumento de la quimiosensibilidad a cisplatino.	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(García-García et al., 2019)
miR-148a	WNT-1	Inhibición de la migración e invasión	MDA-MB-231 MCF-7	Triple Negativo B Luminal A	(Q. Jiang et al., 2016)
miR-188-5p	ILS6T	Inhibe la proliferación y migración	MCF-7 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo B	(M. Wang et al., 2020)

miR-193a	WT1	Inhibición de la proliferación y metástasis	MDA-MB.231 BT-549	Triple Negativo B Triple Negativo B	(F. Xie et al., 2017)
miR-200b-3p/429-5p	LIMK1/CFL1	Inhibición del crecimiento celular y motilidad	MDA-MB-231 HCC1937	Triple Negativo B Triple Negativo A	(D. Li et al., 2017)
miR-202	ROCK1	Inhibición de la proliferación, invasión y migración	MCF-7 T47D	Luminal A Luminal A	(F. Xu et al., 2019)
miR-204-5p	PIK3CB	Inhibición crecimiento, metástasis y regulación del microambiente tumoral	4T1 MDA-MB-231	Triple Negativo Triple Negativo B	(B. S. Hong et al., 2019)
miR-205	CLDN11 (Claudina 11)	Inhibición de la migración y de EMT	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(Y. Shen et al., 2021)
miR-206	WBP2	Inhibe la progresión del ciclo celular, aumento de la quimiosensibilidad a tamoxifeno	MCF-7 BT-474	Luminal A Luminal B	(Y. Q. Ren et al., 2017)
miR-206	NK1R	Inhibición de la proliferación, migración e invasión	MDA-MB-231 SK-BR-3	Triple Negativo B HER2+	(Y. Zhou et al., 2019)
miR-211-5p	SETBP1	Inhibición de la proliferación, invasión, metástasis	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(L. L. Chen et al., 2017)
miR-214	RNF8	Inhibición de la EMT	MDA-MB-231 MCF-7	Triple Negativo B Luminal A	(Min et al., 2019)
miR-216-5b	HDAC8	Inhibe la proliferación y progresión del ciclo celular	MCF-7 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo B	(Menbari et al., 2019)
miR-335	EphA4	Inhibición de la proliferación, migración e invasión.	MCF-7 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo B	(Y. Dong et al., 2018)
miR-340	c-MYC, ROCK1 (vía WNT)	Inhibición de la migración, invasión y metástasis	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(Mohammadi-Yeganeh et al., 2016)
miR-365	ADAM10	Inhibición de la migración e invasión	MDA-MB-231 BT-483	Triple Negativo B Luminal A	(F. Liu, Zhuang, Wu, & Li, 2019)
miR-365-3p	FOXK1	Promueve proliferación, crecimiento celular y EMT	MCF-7 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo B	(F. Gao & Tian, 2020)
miR-378-3p	DCTPP1	Inhibición de la proliferación	MCF-7 MDA-MB-468	Luminal A Triple Negativo A	(Niu et al., 2021)
miR-421	MTA1	Inhibición de la migración e invasión	MDA-MB-231 MCF-7	Triple Negativo B Luminal A	(Y. Pan, Jiao, Wang, Yang, & Yang, 2016)
miR-424	CDK1	Inhibe la proliferación y progresión del ciclo celular	MDA-MB-231 HCC-1937	Triple Negativo B Triple Negativo A	(D. Xie et al., 2018)
miR-429	FN1 (via WNT)	Inhibición de la proliferación e invasión	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(L. Zhang et al., 2020)

miR-451a	CCND2	Inhibición de la proliferación y migración	BT-549	Triple Negativo B	(H. Zhang, P. Chen, et al., 2020)
miR-455	CDK14	Inhibición de la proliferación	BT-549 ZR-75-1	Triple Negativo B Luminal A	(B. Wang et al., 2017)
miR-491-5p	ZNF-703 (vía AKT/mTOR)	Inhibición la migración e invasión	MCF-7 MDA-MB-468	Luminal A Triple Negativo A	(J. Guo et al., 2021)
miR-483-3p	CCNE1, CDK2, NPAT	Inhibición de la proliferación y migración	MCF-7	Luminal A	(X. Huang & Lyu, 2018)
miR-483-3p	HDAC8	Inhibe la proliferación y progresión del ciclo celular	MCF-7 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo B	(Menbari et al., 2020)
miR-491	TPX2	Inhibición de la migración e invasión	MCF-7	Luminal A	(G. Z. Tan et al., 2019)
miR-497	YAP1	Inhibe la proliferación e invasión	MDA-MB-231 MDA-MB-468	Triple Negativo B Triple Negativo A	(Y. Li et al., 2021)
miR-497	SMAD7	Inhibición de la proliferación, invasión y supervivencia celular.	MCF-7 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo B	(J. Liu et al., 2016)
miR-497	Ciclina E1	Inhibición del crecimiento celular y la proliferación	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(Luo, Li, Gao, et al., 2013)
miR-518a-3p	TMEM2	Inhibición la migración e invasión	MDA-MB-453 MDA-MB-468	HER2+ Triple Negativo A	(Gan et al., 2020)
miR-524-5p	FSTL1	Inhibición de la migración, invasión y la progresión de la EMT	MDA-MB-453 SK-BR-3	HER2+ HER2+	(Jin, Zhang, & Zhang, 2020)
miR-526b	Twist	Inhibición de la proliferación, migración y EMT	MDA-MB-231 SK-BR-3	Triple Negativo B HER2+	(Y. Q. Liu et al., 2020)
miR-543	ERK/MAPK	Inhibición de la proliferación, loqueo del ciclo celular e inducción de la apoptosis	MCF-7 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo B	(P. Chen, W. Xu, et al., 2017)
miR-548c-3p	E2F3	Inhibición la proliferación, migración e invasión	MCF-7 ZR-75-30	Luminal A Luminal B	(P. Y. Tan et al., 2020)
miR-646	HDAC2	Inhibición de la proliferación	MCF-7 MDA-MB-468 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo A Triple Negativo B	(Darvishi et al., 2020)
miR-653-5p	MAPK6	Inhibición del crecimiento celular y migración	MDA-MB-231 MCF-7	Triple Negativo B Luminal A	(M. Zhang et al., 2021)
miR-980	CD147	Induce la apoptosis, inhibe la proliferación y migración	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(C. Wang et al., 2019)
miR-1285-5p	TMEM194A	Inhibición de la proliferación	MCF-7 MDA-MB-231 HCC1937 HCC1954	Luminal A Triple Negativo B Triple Negativo A HER2+	(Hironaka-Mitsuhashi et al., 2020)

miR-1298-5p	E2F1	Inhibición de la proliferación	T47D SK-BR-3	Luminal A HER2+	(J. Zhang, C. Hu, et al., 2021)
miR-1976	PIK3CG	Inhibición de la EMT y de las propiedades de CSC	SUM-1315	Triple Negativo B	(J. Wang et al., 2020)
miR-3194-3p	AQP1	Inhibición de la proliferación, migración, invasión	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(Wei et al., 2020)
miR-6838-5p	WNT3A	Inhibición de la migración y progresión de TEM	MDA-MB-231 MDA-MB-468	Triple Negativo B Triple Negativo A	(G. Liu et al., 2019)

## Anexo B. miRs relacionados a la evasión de la muerte celular y regulación de la apoptosis

**Tabla 8. miRs relacionados a la evasión de la muerte celular y regulación de la apoptosis**

miARN	Proteína(s), Gen(es) de interacción, relacionado(s) o blanco(s)	Efecto Biológico	Línea Celular	Subtipo de Cáncer de Mama	Referencia
miR-15a	NAIP	Promueve de la apoptosis	MCF-7 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo B	(Yang et al., 2017)
miR-20a	LAMTOR3	Promueve la apoptosis e inhibe la proliferación	ZR-75-30	Luminal B	(K. Y. Shi et al., 2020)
MiR-23a	XIAP	Promueve la apoptosis	MCF-7 T47D	Luminal A Luminal	(P. Chen, Y. H. He, et al., 2017)v
miR-29b-3p	TRAF3	Promueve la migración, invasión y progresión del cáncer	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(B. Zhang et al., 2019)
miR-34a	Bcl-2, SIRT1	Promueve la apoptosis	MDA-MB-231 MDA-MB-435	Triple Negativo B Triple Negativo A	(L. Li et al., 2013)
miR-125b	Mcl-1	Promueve la apoptosis y la sensibilidad a doxorubicina	MCF-7	Luminal A	(X. Xie et al., 2015)
miR-145	cIAP1	Promueve la apoptosis	BT-20 MDA-MB-231	Triple Negativo A Triple Negativo B	(Zheng et al., 2016)
miR-148a	BCL-2	Promueve la apoptosis y suprime el crecimiento celular	MCF-7	Luminal A	(Q. Li et al., 2017)
miR-148a	Bim, USP4	Inhibe el crecimiento, apoptosis y migración celular	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(L. Zhang et al., 2017)
miR-191-5p	SOX4	Inhibición de la apoptosis	MCF-7 ZR-751	Luminal A Luminal A	(Sharma et al., 2017)
miR-203b-3p/ miR-203a-3p	Bcl-xL	Promueve la apoptosis	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(Aakko et al., 2019)
miR-204	JAK2 (vía STAT3/BCL-2/survivina)	Promueve la apoptosis	MCF-7 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo B	(X. Wang et al., 2015)
miR-214-3p	Survivina	Inhibición de la proliferación, induce la apoptosis	MCF-7	Luminal A	(L. C. Han et al., 2019)
miR-215	RAD54B	Induce la apoptosis	MCF-7	Luminal A	(M. Wang et al., 2021)
miR-216b	HK2 (vía mTOR)	Promueve la apoptosis y la autofagia	MCF-7 MDA-MB468	Luminal A Triple Negativo A	(T. Liu et al., 2021)
miR-301	CPEB1 vía SIRT1/SOX2	Inhibición de la apoptosis	MCF-7 MDA-MB-231 MDAMB-468	Luminal A Triple Negativo B Triple Negativo A	(Jia, Zhao, Yang, Shao, & Cai, 2021)
miR-429	XIAP	Promueve la apoptosis	MDA-MB-468 MDA-MB-231	Triple Negativo A Triple Negativo B	(C. Wang et al., 2015)
miR-497	Bcl-w	Promueve la apoptosis	MCF-7	Luminal A	(L. Shen et al., 2012)

miR-519a-3p	TRAIL-R2 (TNFRSF10B), Caspasa 8 (CASP8), Caspasa 7 (CASP7),	Inhibe la apoptosis	MDA-MB-231 MDA-MB-468 T47D HCC1143	Triple Negativo B Triple Negativo A Luminal A Triple Negativo A	(Breunig et al., 2017)
miR-937	APAF1	Promueve la proliferación, inhibe la apoptosis	MCF-7	Luminal A	(Fang et al., 2019)

### Anexo C. miRs relacionados a la hipoxia y la inducción de la angiogénesis

**Tabla 9. miRs relacionados a la hipoxia y la inducción de la angiogénesis**

miARN	Proteína(s), Gen(es) de interacción, relacionado(s) o blanco(s)	Efecto Biológico	Línea Celular	Subtipo de Cáncer de Mama	Referencia
miR-24	FIH1	Inhibición de la apoptosis, aumento de la quimioresistencia	BT-549 MDA-MB-231	Triple Negativo B Triple Negativo B	(Rosigno et al., 2017)
miR-29b	AKT3	Inhibición de la angiogénesis	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(Y. Li et al., 2017)
miR-34a, miR-200c	HIF-1 $\alpha$	Promueven el arresto celular e inducen a la apoptosis	MDA-MB-231 MCF-7	Triple Negativo B Luminal A	(Mansoori et al., 2021)
miR-100	mTOR/HIF-1 $\alpha$ /VEGF	Inhibición de la angiogénesis	MCF-7 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo B	(Pakravan et al., 2017)
miR-126	VEGF-A	Inhibición de la angiogénesis	MCF-7	Luminal A	(Alhasan, 2019)
miR-140-5p	VEGF-A	Inhibición de la invasión y angiogénesis	MCF-7 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo B	(Lu et al., 2017)
miR-183-5p	FHL1	Promueve la metástasis y angiogénesis	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(Y. Li, Q. Zeng, et al., 2020)
miR-191	HUR/TGF $\beta$ 2	Promueve la migración en un microambiente hipóxico	MCF-7 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo B	(Nagpal et al., 2015)
miR-210	HIF-1 $\alpha$	Promueve la proliferación e invasión	MCF-7	Luminal A	(Y. Zhang et al., 2017)
miR-338-3p	ZEB2	Regulado por la hipoxia, promueve la proliferación, migración, invasión y TEM	MCF-7 HCC1937	Luminal A Triple Negativo A	(J. He et al., 2020)
miR-497	HIF-1 $\alpha$	Inhibición de la angiogénesis	MCF-7	Luminal A	(Z. Wu et al., 2016)



## Anexo D. miRs relacionados a la reprogramación del metabolismo energético

**Tabla 10. miRs relacionados a la reprogramación del metabolismo energético**

miARN	Proteína(s), Gen(es) de interacción, relacionado(s) o blanco(s)	Efecto Biológico	Línea Celular	Subtipo de Cáncer de Mama	Referencia
miR-16-1-3p	PGK1	Suprime el crecimiento y la metástasis mediante la regulación del efecto Warburg	MDA-MB-231 ZR751	Triple Negativo B Luminal A	(Ye et al., 2020)
miR-30a-5p	LDHA	Suprime el crecimiento y la metástasis mediante la regulación del efecto Warburg	MDA-MB-231 ZR751	Triple Negativo B Luminal A	(L. Li et al., 2017)
miR-122	PKM	Reprograma el metabolismo de la glucosa, promueve la metástasis	MDA-MB-231 MCF10A	Triple Negativo B	(Fong et al., 2015)
miR-155/miR-143	HK2	Regulación de la glucolisis	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(S. Jiang et al., 2012)
miR-206b	HK2	Regulación de la glucolisis	MDA-MB-468 MCF-7	Triple Negativo A Luminal A	(T. Liu et al., 2021)
miR-210-3p	GPD1L, CYGB	Control del efecto Warburg	MDA-MB-231 Hs578T	Triple Negativo B Triple Negativo B	(Y. Du et al., 2020)
miR-211	PDK4	Inhibición del metabolismo de la glucosa, promueve la apoptosis	MDA-MB-231 BT-474	Triple Negativo B Luminal B	(Guda et al., 2018)
miR-381	NAMPT	Inhibe la vía de salvamento/recuperación del NAD <sup>+</sup> y promueve la apoptosis	MCF-7 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo B	(Bolandghamat Pour et al., 2019)
miR-494	NAMPT	Reduce la viabilidad celular e induce la apoptosis	MCF-7 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo B	(Ghorbanhosseini et al., 2019)
miR-613	NAMPT	Reducción de los niveles de NAD <sup>+</sup> , promueve la muerte celular	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(Alizadeh-Fanalou et al., 2021)
miR-1185-2-3p	GOLPH3L	Promueve el metabolismo de la glucosa	T47D	Luminal A	(Y. Xu et al., 2021)
miR-1224-3p	PGM5	Promueve el metabolismo anaeróbico, proliferación y metástasis.	MCF7 ZR751	Luminal A Luminal A	(Ran et al., 2021)

## Anexo E. miRs relacionados a la evasión de la respuesta inmune y al estado de inflamación

**Tabla 11. miRs relacionados a la evasión de la respuesta inmune y al estado de inflamación**

miARN	Proteína(s), Gen(es) de interacción, relacionado(s) o blanco(s)	Efecto Biológico	Línea Celular	Subtipo de Cáncer de Mama	Referencia(s)
miR-21	FasL	Promueve la apoptosis de los linfocitos infiltrantes de tumor.	MCF-7	Luminal A	(M. F. Wu et al., 2014)
miR-149	CSF1	Polarización TAMs (M2)	MDA-MB-231 BT-549	Triple Negativo B Triple Negativo B	(Sánchez-González et al., 2020)
miR-195/miR-497	CD274 (PD-L1)	Activación de los linfocitos citotóxicos	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(Yang et al., 2018)
miR-200	ZEB1	Disminuye la expresión de PD-L1	MCF-7 MDA-MB-231	Luminal A Triple Negativo B	(Noman et al., 2017)
miR-200	ZEB1/ZEB2	Promueve la TEM	MCF-7	Luminal A	(J. Zhang et al., 2020)
miR-200c	PAI-2	Polarización TAMs	MDA-MB-231	Triple Negativo B	(Meng et al., 2020)
miR-204-5p	PIK3CB	Inhibición crecimiento, metástasis y regulación del microambiente tumoral	4T1 MDA-MB-231	Triple Negativo Triple Negativo B	(B. S. Hong et al., 2019)
miR-424-5p	PD-L1	Disminuye la activación de la vía P3K/AKT/mTOR	MDA-MB-231 Hs578T	Triple Negativo B Triple Negativo B	(Dastmalchi, Hosseinpourfeizi, et al., 2020)
miR-467	TSP-1	Promueve la inflamación y crecimiento celular	EMT6	Triple Negativo	(Gajeton et al., 2021)
miR-519a-3p	MICA, ULBP2	Impide la activación de los linfocitos NK.	MDA-MB-231 MDA-MB-468 T47D HCC1143	Triple Negativo B Triple Negativo A Luminal A Triple Negativo A	(Breunig et al., 2017)

## VI. BIBLIOGRAFÍA

- Aakko, S., Straume, A. H., Birkeland, E. E., Chen, P., Qiao, X., Lønning, P. E., & Kallio, M. J. (2019). MYC-Induced miR-203b-3p and miR-203a-3p Control Bcl-xL Expression and Paclitaxel Sensitivity in Tumor Cells. *Transl Oncol*, *12*(1), 170-179. doi:10.1016/j.tranon.2018.10.001
- ACS. (2021). Tipos de cancer de seno. Retrieved from <https://www.cancer.org/content/cancer/es/cancer/cancer-de-seno/acerca/tipos-de-cancer-de-seno.html>
- Adam-Artigues, A., Garrido-Cano, I., Carbonell-Asins, J. A., Lameirinhas, A., Simón, S., Ortega-Morillo, B., . . . Cejalvo, J. M. (2021). Identification of a Two-MicroRNA Signature in Plasma as a Novel Biomarker for Very Early Diagnosis of Breast Cancer. *Cancers (Basel)*, *13*(11). doi:10.3390/cancers13112848
- Adam-Artigues, A., Garrido-Cano, I., Simón, S., Ortega, B., Moragón, S., Lameirinhas, A., . . . Cejalvo, J. M. (2021). Circulating miR-30b-5p levels in plasma as a novel potential biomarker for early detection of breast cancer. *ESMO Open*, *6*(1), 100039. doi:10.1016/j.esmoop.2020.100039
- Akincilar, S. C., Unal, B., & Tergaonkar, V. (2016). Reactivation of telomerase in cancer. *Cell Mol Life Sci*, *73*(8), 1659-1670. doi:10.1007/s00018-016-2146-9
- Alhasan, L. (2019). MiR-126 Modulates Angiogenesis in Breast Cancer by Targeting VEGF-A -mRNA. *Asian Pac J Cancer Prev*, *20*(1), 193-197. doi:10.31557/apjcp.2019.20.1.193
- Ali Syeda, Z., Langden, S. S. S., Munkhzul, C., Lee, M., & Song, S. J. (2020). Regulatory Mechanism of MicroRNA Expression in Cancer. *21*(5), 1723.
- Alizadeh-Fanalou, S., Hosseinkhani, S., Nazarizadeh, A., Ezzati-Mobaser, S., Hesari, Z., Aziminezhadan, P., . . . Nourbakhsh, M. (2021). MiR-613 Promotes Cell Death in Breast Cancer Cells by Downregulation of Nicotinamide Phosphoribosyltransferase and Reduction of NAD. *DNA Cell Biol*, *40*(7), 1026-1036. doi:10.1089/dna.2021.0330
- Ambros, V., Bartel, B., Bartel, D. P., Burge, C. B., Carrington, J. C., Chen, X., . . . Tuschl, T. (2003). A uniform system for microRNA annotation. *Rna*, *9*(3), 277-279. doi:10.1261/rna.2183803
- Ashirbekov, Y., Abaildayev, A., Omarbayeva, N., Botbayev, D., Belkozhayev, A., Askandirova, A., . . . Aitkhozhina, N. (2020). Combination of circulating miR-145-5p/miR-191-5p as biomarker for breast cancer detection. *PeerJ*, *8*, e10494. doi:10.7717/peerj.10494
- Bao, C., Chen, J., Chen, D., Lu, Y., Lou, W., Ding, B., . . . Fan, W. (2020). MiR-93 suppresses tumorigenesis and enhances chemosensitivity of breast cancer via dual targeting E2F1 and CCND1. *Cell Death Dis*, *11*(8), 618. doi:10.1038/s41419-020-02855-6
- Bhaskaran, M., & Mohan, M. (2014). MicroRNAs: history, biogenesis, and their evolving role in animal development and disease. *Vet Pathol*, *51*(4), 759-774. doi:10.1177/0300985813502820
- Bolandghamat Pour, Z., Nourbakhsh, M., Mousavizadeh, K., Madjd, Z., Ghorbanhosseini, S. S., Abdolvahabi, Z., . . . Mobaser, S. E. (2019). Up-regulation of miR-381 inhibits NAD<sup>+</sup> salvage pathway and promotes apoptosis in breast cancer cells. *Excli j*, *18*, 683-696. doi:10.17179/excli2019-1431
- Breunig, C., Pahl, J., Küblbeck, M., Miller, M., Antonelli, D., Erdem, N., . . . Wiemann, S. (2017). MicroRNA-519a-3p mediates apoptosis resistance in breast cancer cells and their escape from recognition by natural killer cells. *Cell Death Dis*, *8*(8), e2973. doi:10.1038/cddis.2017.364
- Cai, J., Guan, H., Fang, L., Yang, Y., Zhu, X., Yuan, J., . . . Li, M. (2013). MicroRNA-374a activates Wnt/ $\beta$ -catenin signaling to promote breast cancer metastasis. *J Clin Invest*, *123*(2), 566-579. doi:10.1172/jci65871

- Calin, G. A., Dumitru, C. D., Shimizu, M., Bichi, R., Zupo, S., Noch, E., . . . Croce, C. M. (2002). Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *99*(24), 15524-15529. doi:10.1073/pnas.242606799
- Catalanotto, C., Cogoni, C., & Zardo, G. (2016). MicroRNA in Control of Gene Expression: An Overview of Nuclear Functions. *Int J Mol Sci*, *17*(10). doi:10.3390/ijms17101712
- CGC. (2021). Cancer Gene Census: Overview. Retrieved from <https://cancer.sanger.ac.uk/census>
- Chen, H., Zhang, Y., Cao, X., & Mou, P. (2020). MiR-27a Facilitates Breast Cancer Progression via GSK-3 $\beta$ . *Technol Cancer Res Treat*, *19*, 1533033820965576. doi:10.1177/1533033820965576
- Chen, J., Jiang, Q., Jiang, X. Q., Li, D. Q., Jiang, X. C., Wu, X. B., & Cao, Y. L. (2020). miR-146a promoted breast cancer proliferation and invasion by regulating NM23-H1. *J Biochem*, *167*(1), 41-48. doi:10.1093/jb/mvz079
- Chen, L. L., Zhang, Z. J., Yi, Z. B., & Li, J. J. (2017). MicroRNA-211-5p suppresses tumour cell proliferation, invasion, migration and metastasis in triple-negative breast cancer by directly targeting SETBP1. *Br J Cancer*, *117*(1), 78-88. doi:10.1038/bjc.2017.150
- Chen, P., He, Y. H., Huang, X., Tao, S. Q., Wang, X. N., Yan, H., . . . Wu, Z. S. (2017). MiR-23a modulates X-linked inhibitor of apoptosis-mediated autophagy in human luminal breast cancer cell lines. *Oncotarget*, *8*(46), 80709-80721. doi:10.18632/oncotarget.21080
- Chen, P., Xu, W., Luo, Y., Zhang, Y., He, Y., Yang, S., & Yuan, Z. (2017). MicroRNA 543 suppresses breast cancer cell proliferation, blocks cell cycle and induces cell apoptosis via direct targeting of ERK/MAPK. *Onco Targets Ther*, *10*, 1423-1431. doi:10.2147/ott.S118366
- Chu, J., Zhu, Y., Liu, Y., Sun, L., Lv, X., Wu, Y., . . . Liu, Q. (2015). E2F7 overexpression leads to tamoxifen resistance in breast cancer cells by competing with E2F1 at miR-15a/16 promoter. *Oncotarget*, *6*(31), 31944-31957. doi:10.18632/oncotarget.5128
- Condrat, C. E., Thompson, D. C., Barbu, M. G., Bugnar, O. L., Boboc, A., Cretoiu, D., . . . Voinea, S. C. (2020). miRNAs as Biomarkers in Disease: Latest Findings Regarding Their Role in Diagnosis and Prognosis. *Cells*, *9*(2). doi:10.3390/cells9020276
- Crawford, B., Adams, S. B., Sittler, T., van den Akker, J., Chan, S., Leitner, O., . . . van 't Veer, L. (2017). Multi-gene panel testing for hereditary cancer predisposition in unsolved high-risk breast and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, *163*(2), 383-390. doi:10.1007/s10549-017-4181-0
- Dai, T., Zhao, X., Li, Y., Yu, L., Li, Y., Zhou, X., & Gong, Q. (2020). miR-423 Promotes Breast Cancer Invasion by Activating NF- $\kappa$ B Signaling. *Onco Targets Ther*, *13*, 5467-5478. doi:10.2147/ott.S236514
- Dai, X., Cheng, H., Bai, Z., & Li, J. (2017). Breast Cancer Cell Line Classification and Its Relevance with Breast Tumor Subtyping. *J Cancer*, *8*(16), 3131-3141. doi:10.7150/jca.18457
- Darvishi, N., Rahimi, K., Mansouri, K., Fathi, F., Menbari, M. N., Mohammadi, G., & Abdi, M. (2020). MiR-646 prevents proliferation and progression of human breast cancer cell lines by suppressing HDAC2 expression. *Mol Cell Probes*, *53*, 101649. doi:10.1016/j.mcp.2020.101649
- Dastmalchi, N., Hosseinpourfeizi, M. A., Khojasteh, S. M. B., Baradaran, B., & Safaralizadeh, R. (2020). Tumor suppressive activity of miR-424-5p in breast cancer cells through targeting PD-L1 and modulating PTEN/PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Life Sci*, *259*, 118239. doi:10.1016/j.lfs.2020.118239
- Dastmalchi, N., Safaralizadeh, R., Baradaran, B., Hosseinpourfeizi, M., & Baghbanzadeh, A. (2020). An update review of deregulated tumor suppressive microRNAs and their contribution in various molecular subtypes of breast cancer. *Gene*, *729*, 144301. doi:10.1016/j.gene.2019.144301

- Deng, X., Cao, M., Zhang, J., Hu, K., Yin, Z., Zhou, Z., . . . Zeng, Y. (2014). Hyaluronic acid-chitosan nanoparticles for co-delivery of MiR-34a and doxorubicin in therapy against triple negative breast cancer. *Biomaterials*, *35*(14), 4333-4344. doi:10.1016/j.biomaterials.2014.02.006
- Devulapally, R., Sekar, N. M., Sekar, T. V., Foygel, K., Massoud, T. F., Willmann, J. K., & Paulmurugan, R. (2015). Polymer nanoparticles mediated codelivery of antimiR-10b and antimiR-21 for achieving triple negative breast cancer therapy. *ACS Nano*, *9*(3), 2290-2302. doi:10.1021/nn507465d
- Dinami, R., Buemi, V., Sestito, R., Zappone, A., Ciani, Y., Mano, M., . . . Schoeftner, S. (2017). Epigenetic silencing of miR-296 and miR-512 ensures hTERT dependent apoptosis protection and telomere maintenance in basal-type breast cancer cells. *Oncotarget*, *8*(56), 95674-95691. doi:10.18632/oncotarget.21180
- Ding, Y., Zhang, C., Zhang, J., Zhang, N., Li, T., Fang, J., . . . Sun, X. (2017). miR-145 inhibits proliferation and migration of breast cancer cells by directly or indirectly regulating TGF- $\beta$ 1 expression. *Int J Oncol*, *50*(5), 1701-1710. doi:10.3892/ijo.2017.3945
- Dong, L., Chen, F., Fan, Y., & Long, J. (2020). MiR-34b-5p inhibits cell proliferation, migration and invasion through targeting ARHGAP1 in breast cancer. *Am J Transl Res*, *12*(1), 269-280.
- Dong, Y., Liu, Y., Jiang, A., Li, R., Yin, M., & Wang, Y. (2018). MicroRNA-335 suppresses the proliferation, migration, and invasion of breast cancer cells by targeting EphA4. *Mol Cell Biochem*, *439*(1-2), 95-104. doi:10.1007/s11010-017-3139-1
- Du, P., Zeng, H., Xiao, Y., Zhao, Y., Zheng, B., Deng, Y., . . . Ma, X. (2020). Chronic stress promotes EMT-mediated metastasis through activation of STAT3 signaling pathway by miR-337-3p in breast cancer. *Cell Death Dis*, *11*(9), 761. doi:10.1038/s41419-020-02981-1
- Du, Y., Wei, N., Ma, R., Jiang, S., & Song, D. (2020). A miR-210-3p regulon that controls the Warburg effect by modulating HIF-1 $\alpha$  and p53 activity in triple-negative breast cancer. *Cell Death Dis*, *11*(9), 731. doi:10.1038/s41419-020-02952-6
- Elhelbawy, N. G., Zaid, I. F., Khalifa, A. A., Gohar, S. F., & Fouda, E. A. (2021). miRNA-148a and miRNA-30c expressions as potential biomarkers in breast cancer patients. *Biochem Biophys Rep*, *27*, 101060. doi:10.1016/j.bbrep.2021.101060
- Fabbri, M., Paone, A., Calore, F., Galli, R., Gaudio, E., Santhanam, R., . . . Croce, C. M. (2012). MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *109*(31), E2110-2116. doi:10.1073/pnas.1209414109
- Fang, H., Jiang, W., Jing, Z., Mu, X., & Xiong, Z. (2019). miR-937 regulates the proliferation and apoptosis via targeting APAF1 in breast cancer. *Onco Targets Ther*, *12*, 5687-5699. doi:10.2147/ott.S207091
- Fong, M. Y., Zhou, W., Liu, L., Alontaga, A. Y., Chandra, M., Ashby, J., . . . Wang, S. E. (2015). Breast-cancer-secreted miR-122 reprograms glucose metabolism in premetastatic niche to promote metastasis. *Nat Cell Biol*, *17*(2), 183-194. doi:10.1038/ncb3094
- Forouzanfar, M., Lachinani, L., Dormiani, K., Nasr-Esfahani, M. H., & Ghaedi, K. (2021). Increased expression of MUSASH1 in epithelial breast cancer cells is due to down regulation of miR-125b. *BMC Mol Cell Biol*, *22*(1), 10. doi:10.1186/s12860-021-00348-8
- Forterre, A., Komuro, H., Aminova, S., & Harada, M. (2020). A Comprehensive Review of Cancer MicroRNA Therapeutic Delivery Strategies. *Cancers (Basel)*, *12*(7). doi:10.3390/cancers12071852
- Fu, R., & Tong, J. S. (2020). miR-126 reduces trastuzumab resistance by targeting PIK3R2 and regulating AKT/mTOR pathway in breast cancer cells. *J Cell Mol Med*, *24*(13), 7600-7608. doi:10.1111/jcmm.15396

- Gajeton, J., Krukovets, I., Muppala, S., Verbovetskiy, D., Zhang, J., & Stenina-Adognravi, O. (2021). Hyperglycemia-Induced miR-467 Drives Tumor Inflammation and Growth in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*, *13*(6). doi:10.3390/cancers13061346
- Gan, L., Yang, H., Xiong, Z., Yang, Z., Wang, T., & Lyu, G. (2020). miR-518a-3p Suppresses Triple-Negative Breast Cancer Invasion and Migration Through Regulation of TMEM2. *Technol Cancer Res Treat*, *19*, 1533033820977523. doi:10.1177/1533033820977523
- Gao, F., & Tian, J. (2020). FOXK1, Regulated by miR-365-3p, Promotes Cell Growth and EMT Indicates Unfavorable Prognosis in Breast Cancer. *Onco Targets Ther*, *13*, 623-634. doi:10.2147/ott.S212702
- Gao, Y., Zhang, W., Liu, C., & Li, G. (2019). miR-200 affects tamoxifen resistance in breast cancer cells through regulation of MYB. *Sci Rep*, *9*(1), 18844. doi:10.1038/s41598-019-54289-6
- García-García, F., Salinas-Vera, Y. M., García-Vázquez, R., Marchat, L. A., Rodríguez-Cuevas, S., López-González, J. S., . . . López-Camarillo, C. (2019). miR-145-5p is associated with pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy and impairs cell proliferation by targeting TGF $\beta$ R2 in breast cancer. *Oncol Rep*, *41*(6), 3527-3534. doi:10.3892/or.2019.7102
- Garrido-Cano, I., Constâncio, V., Adam-Artigues, A., Lameirinhas, A., Simón, S., Ortega, B., . . . Eroles, P. (2020). Circulating miR-99a-5p Expression in Plasma: A Potential Biomarker for Early Diagnosis of Breast Cancer. *Int J Mol Sci*, *21*(19). doi:10.3390/ijms21197427
- Geng, W., Song, H., Zhao, Q., Dong, K., Pu, Q., Gao, H., & Lv, Y. (2020). miR-520h Stimulates Drug Resistance to Paclitaxel by Targeting the OTUD3-PTEN Axis in Breast Cancer. *Biomed Res Int*, *2020*, 9512793. doi:10.1155/2020/9512793
- Ghorbanhosseini, S. S., Nourbakhsh, M., Zangoeei, M., Abdolvahabi, Z., Bolandghamtpour, Z., Hesari, Z., . . . Meshkani, R. (2019). MicroRNA-494 induces breast cancer cell apoptosis and reduces cell viability by inhibition of nicotinamide phosphoribosyltransferase expression and activity. *Excli j*, *18*, 838-851. doi:10.17179/excli2018-1748
- Griffiths-Jones, S., Grocock, R. J., van Dongen, S., Bateman, A., & Enright, A. J. (2006). miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic Acids Res*, *34*(Database issue), D140-144. doi:10.1093/nar/gkj112
- Guan, H., Dai, Z., Ma, Y., Wang, Z., Liu, X., & Wang, X. (2016). MicroRNA-101 inhibits cell proliferation and induces apoptosis by targeting EYA1 in breast cancer. *Int J Mol Med*, *37*(6), 1643-1651. doi:10.3892/ijmm.2016.2557
- Guda, M. R., Asuthkar, S., Labak, C. M., Tsung, A. J., Alexandrov, I., Mackenzie, M. J., . . . Velpula, K. K. (2018). Targeting PDK4 inhibits breast cancer metabolism. *Am J Cancer Res*, *8*(9), 1725-1738.
- Guo, J., Luo, C., Yang, Y., Dong, J., Guo, Z., Yang, J., . . . Liu, M. (2021). MiR-491-5p, as a Tumor Suppressor, Prevents Migration and Invasion of Breast Cancer by Targeting ZNF-703 to Regulate AKT/mTOR Pathway. *Cancer Manag Res*, *13*, 403-413. doi:10.2147/cmar.S279747
- Guo, X., Connick, M. C., Vanderhoof, J., Ishak, M. A., & Hartley, R. S. (2015). MicroRNA-16 modulates HuR regulation of cyclin E1 in breast cancer cells. *Int J Mol Sci*, *16*(4), 7112-7132. doi:10.3390/ijms16047112
- Han, J. G., Jiang, Y. D., Zhang, C. H., Yang, Y. M., Pang, D., Song, Y. N., & Zhang, G. Q. (2017). A novel panel of serum miR-21/miR-155/miR-365 as a potential diagnostic biomarker for breast cancer. *Ann Surg Treat Res*, *92*(2), 55-66. doi:10.4174/astr.2017.92.2.55
- Han, L. C., Wang, H., Niu, F. L., Yan, J. Y., & Cai, H. F. (2019). Effect miR-214-3p on proliferation and apoptosis of breast cancer cells by targeting survivin protein. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, *23*(17), 7469-7474. doi:10.26355/eurrev\_201909\_18856

- Han, X., Li, Q., Liu, C., Wang, C., & Li, Y. (2019). Overexpression miR-24-3p repressed Bim expression to confer tamoxifen resistance in breast cancer. *J Cell Biochem*, *120*(8), 12966-12976. doi:10.1002/jcb.28568
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, *144*(5), 646-674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
- Harati, R., Mohammad, M. G., Tlili, A., El-Awady, R. A., & Hamoudi, R. (2020). Loss of miR-101-3p Promotes Transmigration of Metastatic Breast Cancer Cells through the Brain Endothelium by Inducing COX-2/MMP1 Signaling. *Pharmaceuticals (Basel)*, *13*(7). doi:10.3390/ph13070144
- Harbeck, N., Penault-Llorca, F., Cortes, J., Gnant, M., Houssami, N., Poortmans, P., . . . Cardoso, F. (2019). Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, *5*(1), 66. doi:10.1038/s41572-019-0111-2
- He, J., Wang, J., Li, S., Li, T., Chen, K., & Zhang, S. (2020). Hypoxia-inhibited miR-338-3p suppresses breast cancer progression by directly targeting ZEB2. *Cancer Sci*, *111*(10), 3550-3563. doi:10.1111/cas.14589
- He, S., Chu, J., Wu, L. C., Mao, H., Peng, Y., Alvarez-Breckenridge, C. A., . . . Yu, J. (2013). MicroRNAs activate natural killer cells through Toll-like receptor signaling. *Blood*, *121*(23), 4663-4671. doi:10.1182/blood-2012-07-441360
- Hironaka-Mitsunashi, A., Otsuka, K., Gailhouse, L., Sanchez Calle, A., Kumazaki, M., Yamamoto, Y., . . . Ochiya, T. (2020). MiR-1285-5p/TMEM194A axis affects cell proliferation in breast cancer. *Cancer Sci*, *111*(2), 395-405. doi:10.1111/cas.14287
- Hong, B. S., Ryu, H. S., Kim, N., Kim, J., Lee, E., Moon, H., . . . Moon, H. G. (2019). Tumor Suppressor miRNA-204-5p Regulates Growth, Metastasis, and Immune Microenvironment Remodeling in Breast Cancer. *Cancer Res*, *79*(7), 1520-1534. doi:10.1158/0008-5472.Can-18-0891
- Hong, H., Yu, H., Yuan, J., Guo, C., Cao, H., Li, W., & Xiao, C. (2016). MicroRNA-200b Impacts Breast Cancer Cell Migration and Invasion by Regulating Ezrin-Radixin-Moesin. *Med Sci Monit*, *22*, 1946-1952. doi:10.12659/msm.896551
- Hong, T., Ding, J., & Li, W. (2019). miR-7 Reverses Breast Cancer Resistance To Chemotherapy By Targeting MRP1 And BCL2. *Onco Targets Ther*, *12*, 11097-11105. doi:10.2147/ott.S213780
- Hossain, M. M., Sultana, A., Barua, D., Islam, M. N., Gupta, A., & Gupta, S. (2020). Differential expression, function and prognostic value of miR-17-92 cluster in ER-positive and triple-negative breast cancer. *Cancer Treat Res Commun*, *25*, 100224. doi:10.1016/j.ctarc.2020.100224
- Hua, K., Jin, J., Zhao, J., Song, J., Song, H., Li, D., . . . Fang, L. (2016). miR-135b, upregulated in breast cancer, promotes cell growth and disrupts the cell cycle by regulating LATS2. *Int J Oncol*, *48*(5), 1997-2006. doi:10.3892/ijo.2016.3405
- Huang, X., & Lyu, J. (2018). Tumor suppressor function of miR-483-3p on breast cancer via targeting of the cyclin E1 gene. *Exp Ther Med*, *16*(3), 2615-2620. doi:10.3892/etm.2018.6504
- Huang, Z. M., Ge, H. F., Yang, C. C., Cai, Y., Chen, Z., Tian, W. Z., & Tao, J. L. (2019). MicroRNA-26a-5p inhibits breast cancer cell growth by suppressing RNF6 expression. *Kaohsiung J Med Sci*, *35*(8), 467-473. doi:10.1002/kjm2.12085
- IACR. (2020a). Breast Cancer. Retrieved from <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
- IACR. (2020b). Cancer Mexico. Retrieved from <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
- IACR. (2020c). Cancer Today Retrieved from <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>

- Iftikhar, H., & Carney, G. E. (2016). Evidence and potential in vivo functions for biofluid miRNAs: From expression profiling to functional testing: Potential roles of extracellular miRNAs as indicators of physiological change and as agents of intercellular information exchange. *Bioessays*, *38*(4), 367-378. doi:10.1002/bies.201500130
- INEGI. (2021). Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer (4 de febrero). Retrieved from [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/cancer2021\\_Nal.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/cancer2021_Nal.pdf)
- Iorio, M. V., Ferracin, M., Liu, C. G., Veronese, A., Spizzo, R., Sabbioni, S., . . . Croce, C. M. (2005). MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Res*, *65*(16), 7065-7070. doi:10.1158/0008-5472.Can-05-1783
- Irani, S., Paknejad, M., Soleimani, M., & Azam, S. (2020). Evaluation of miR-34a Effect on CCND1 mRNA Level and Sensitization of Breast Cancer Cell Lines to Paclitaxel. *Iran Biomed J*, *24*(6), 361-369. doi:10.29252/ibj.24.6.356
- Itani, M. M., Nassar, F. J., Tfayli, A. H., Talhouk, R. S., Chamandi, G. K., Itani, A. R. S., . . . Nasr, R. R. (2021). A Signature of Four Circulating microRNAs as Potential Biomarkers for Diagnosing Early-Stage Breast Cancer. *Int J Mol Sci*, *22*(11). doi:10.3390/ijms22116121
- Jia, Y., Zhao, J., Yang, J., Shao, J., & Cai, Z. (2021). miR-301 regulates the SIRT1/SOX2 pathway via CPEB1 in the breast cancer progression. *Mol Ther Oncolytics*, *22*, 13-26. doi:10.1016/j.omto.2021.03.007
- Jiang, Q., He, M., Ma, M. T., Wu, H. Z., Yu, Z. J., Guan, S., . . . Wei, M. J. (2016). MicroRNA-148a inhibits breast cancer migration and invasion by directly targeting WNT-1. *Oncol Rep*, *35*(3), 1425-1432. doi:10.3892/or.2015.4502
- Jiang, S., Zhang, L. F., Zhang, H. W., Hu, S., Lu, M. H., Liang, S., . . . Liu, M. F. (2012). A novel miR-155/miR-143 cascade controls glycolysis by regulating hexokinase 2 in breast cancer cells. *Embo j*, *31*(8), 1985-1998. doi:10.1038/emboj.2012.45
- Jin, T., Zhang, Y., & Zhang, T. (2020). MiR-524-5p Suppresses Migration, Invasion, and EMT Progression in Breast Cancer Cells Through Targeting FSTL1. *Cancer Biother Radiopharm*, *35*(10), 789-801. doi:10.1089/cbr.2019.3046
- Khordadmehr, M., Shahbazi, R., Baradaran, B., Sadreddini, S., Shanebandi, D., & Hajiasgharzadeh, K. (2020). Restoring of miR-193a-5p Sensitizes Breast Cancer Cells to Paclitaxel through P53 Pathway. *Adv Pharm Bull*, *10*(4), 595-601. doi:10.34172/apb.2020.071
- Lao, T. D., & Le, T. A. H. (2020). MicroRNAs: Biogenesis, Functions and Potential Biomarkers for Early Screening, Prognosis and Therapeutic Molecular Monitoring of Nasopharyngeal Carcinoma. *8*(8), 966.
- Lei, B., Wang, D., Zhang, M., Deng, Y., Jiang, H., & Li, Y. (2020). miR-615-3p promotes the epithelial-mesenchymal transition and metastasis of breast cancer by targeting PICK1/TGFBRI axis. *J Exp Clin Cancer Res*, *39*(1), 71. doi:10.1186/s13046-020-01571-5
- Li, B., Lu, Y., Yu, L., Han, X., Wang, H., Mao, J., . . . Song, B. (2017). miR-221/222 promote cancer stem-like cell properties and tumor growth of breast cancer via targeting PTEN and sustained Akt/NF-κB/COX-2 activation. *Chem Biol Interact*, *277*, 33-42. doi:10.1016/j.cbi.2017.08.014
- Li, D., Wang, H., Song, H., Xu, H., Zhao, B., Wu, C., . . . Fang, L. (2017). The microRNAs miR-200b-3p and miR-429-5p target the LIMK1/CFL1 pathway to inhibit growth and motility of breast cancer cells. *Oncotarget*, *8*(49), 85276-85289. doi:10.18632/oncotarget.19205
- Li, F. (2020). Expression of miR-221 and miR-489 in breast cancer patients and their relationship with prognosis. *Oncol Lett*, *19*(2), 1523-1529. doi:10.3892/ol.2019.11196



- Li, G., Yao, L., Zhang, J., Li, X., Dang, S., Zeng, K., . . . Gao, F. (2016). Tumor-suppressive microRNA-34a inhibits breast cancer cell migration and invasion via targeting oncogenic TPD52. *Tumour Biol*, *37*(6), 7481-7491. doi:10.1007/s13277-015-4623-4
- Li, H. Y., Liang, J. L., Kuo, Y. L., Lee, H. H., Calkins, M. J., Chang, H. T., . . . Lu, P. J. (2017). miR-105/93-3p promotes chemoresistance and circulating miR-105/93-3p acts as a diagnostic biomarker for triple negative breast cancer. *Breast Cancer Res*, *19*(1), 133. doi:10.1186/s13058-017-0918-2
- Li, L., Kang, L., Zhao, W., Feng, Y., Liu, W., Wang, T., . . . Ye, Q. (2017). miR-30a-5p suppresses breast tumor growth and metastasis through inhibition of LDHA-mediated Warburg effect. *Cancer Lett*, *400*, 89-98. doi:10.1016/j.canlet.2017.04.034
- Li, L., Xie, X., Luo, J., Liu, M., Xi, S., Guo, J., . . . Xie, X. (2012). Targeted expression of miR-34a using the T-VISA system suppresses breast cancer cell growth and invasion. *Mol Ther*, *20*(12), 2326-2334. doi:10.1038/mt.2012.201
- Li, L., Yuan, L., Luo, J., Gao, J., Guo, J., & Xie, X. (2013). MiR-34a inhibits proliferation and migration of breast cancer through down-regulation of Bcl-2 and SIRT1. *Clin Exp Med*, *13*(2), 109-117. doi:10.1007/s10238-012-0186-5
- Li, Q., Ren, P., Shi, P., Chen, Y., Xiang, F., Zhang, L., . . . Xie, M. (2017). MicroRNA-148a promotes apoptosis and suppresses growth of breast cancer cells by targeting B-cell lymphoma 2. *Anticancer Drugs*, *28*(6), 588-595. doi:10.1097/cad.0000000000000498
- Li, S., Li, Q., Lü, J., Zhao, Q., Li, D., Shen, L., . . . Yu, Z. (2019). Targeted Inhibition of miR-221/222 Promotes Cell Sensitivity to Cisplatin in Triple-Negative Breast Cancer MDA-MB-231 Cells. *Front Genet*, *10*, 1278. doi:10.3389/fgene.2019.01278
- Li, Y., Cai, B., Shen, L., Dong, Y., Lu, Q., Sun, S., . . . Chen, J. (2017). MiRNA-29b suppresses tumor growth through simultaneously inhibiting angiogenesis and tumorigenesis by targeting Akt3. *Cancer Lett*, *397*, 111-119. doi:10.1016/j.canlet.2017.03.032
- Li, Y., Hua, K., Jin, J., & Fang, L. (2021). miR-497 inhibits proliferation and invasion in triple-negative breast cancer cells via YAP1. *Oncol Lett*, *22*(2), 580. doi:10.3892/ol.2021.12841
- Li, Y., Li, W., Lin, J., Lv, C., & Qiao, G. (2020). miR-146a Enhances the Sensitivity of Breast Cancer Cells to Paclitaxel by Downregulating IRAK1. *Cancer Biother Radiopharm*. doi:10.1089/cbr.2020.3873
- Li, Y., Zeng, Q., Qiu, J., Pang, T., Ye, F., Huang, L., & Zhang, X. (2020). MiR-183-5p Promotes Proliferation, Metastasis and Angiogenesis in Breast Cancer Cells through Negatively Regulating Four and a Half LIM Protein 1. *J Breast Cancer*, *23*(4), 355-372. doi:10.4048/jbc.2020.23.e47
- Li, Y. Y., Zheng, X. H., Deng, A. P., Wang, Y., Liu, J., Zhou, Q., . . . Jiang, Q. (2019). MiR-92b inhibited cells EMT by targeting Gabra3 and predicted prognosis of triple negative breast cancer patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, *23*(23), 10433-10442. doi:10.26355/eurrev\_201912\_19682
- Li, Z., Qin, Y., Chen, P., Luo, Q., Shi, H., & Jiang, X. (2020). miR-135b-5p enhances the sensitivity of HER-2 positive breast cancer to trastuzumab via binding to cyclin D2. *Int J Mol Med*, *46*(4), 1514-1524. doi:10.3892/ijmm.2020.4681
- Liang, L., Fu, J., Wang, S., Cen, H., Zhang, L., Mandukhail, S. R., . . . Yu, X. (2020). MiR-142-3p enhances chemosensitivity of breast cancer cells and inhibits autophagy by targeting HMGB1. *Acta Pharm Sin B*, *10*(6), 1036-1046. doi:10.1016/j.apsb.2019.11.009
- Liberti, M. V., & Locasale, J. W. (2016). The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? *Trends Biochem Sci*, *41*(3), 211-218. doi:10.1016/j.tibs.2015.12.001

- Lim, S., Kim, Y., Lee, S. B., Kang, H. G., Kim, D. H., Park, J. W., . . . Park, J. H. (2020). Inhibition of Chk1 by miR-320c increases oxaliplatin responsiveness in triple-negative breast cancer. *Oncogenesis*, *9*(10), 91. doi:10.1038/s41389-020-00275-x
- Liu, F., Zhuang, L., Wu, R., & Li, D. (2019). miR-365 inhibits cell invasion and migration of triple negative breast cancer through ADAM10. *J buon*, *24*(5), 1905-1912.
- Liu, G., Wang, P., & Zhang, H. (2019). MiR-6838-5p suppresses cell metastasis and the EMT process in triple-negative breast cancer by targeting WNT3A to inhibit the Wnt pathway. *J Gene Med*, *21*(12), e3129. doi:10.1002/jgm.3129
- Liu, J., Li, X., Wang, M., Xiao, G., Yang, G., Wang, H., . . . Pang, Y. (2018). A miR-26a/E2F7 feedback loop contributes to tamoxifen resistance in ER-positive breast cancer. *Int J Oncol*, *53*(4), 1601-1612. doi:10.3892/ijo.2018.4492
- Liu, J., Zhou, Y., Shi, Z., Hu, Y., Meng, T., Zhang, X., . . . Zhang, J. (2016). microRNA-497 Modulates Breast Cancer Cell Proliferation, Invasion, and Survival by Targeting SMAD7. *DNA Cell Biol*, *35*(9), 521-529. doi:10.1089/dna.2016.3282
- Liu, S. S., Li, Y., Zhang, H., Zhang, D., Zhang, X. B., Wang, X., & Yu, Y. (2020). The ER $\alpha$ -miR-575-p27 feedback loop regulates tamoxifen sensitivity in ER-positive Breast Cancer. *Theranostics*, *10*(23), 10729-10742. doi:10.7150/thno.46297
- Liu, T., Ye, P., Ye, Y., & Han, B. (2021). MicroRNA-216b targets HK2 to potentiate autophagy and apoptosis of breast cancer cells via the mTOR signaling pathway. *Int J Biol Sci*, *17*(11), 2970-2983. doi:10.7150/ijbs.48933
- Liu, W., Xu, Y., Guan, H., & Meng, H. (2018). Clinical potential of miR-940 as a diagnostic and prognostic biomarker in breast cancer patients. *Cancer Biomark*, *22*(3), 487-493. doi:10.3233/cbm-171124
- Liu, Y. Q., Cong, Y. Z., Jiang, J., Sheng, J. Z., Li, X. H., Zhao, M., & Peng, M. Y. (2020). MiR-526b suppresses cell proliferation, cell invasion and epithelial-mesenchymal transition in breast cancer by targeting Twist1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, *24*(6), 3113-3121. doi:10.26355/eurrev\_202003\_20678
- Loh, H. Y., Norman, B. P., Lai, K. S., Rahman, N., Alitheen, N. B. M., & Osman, M. A. (2019). The Regulatory Role of MicroRNAs in Breast Cancer. *Int J Mol Sci*, *20*(19). doi:10.3390/ijms20194940
- Lu, Y., Qin, T., Li, J., Wang, L., Zhang, Q., Jiang, Z., & Mao, J. (2017). MicroRNA-140-5p inhibits invasion and angiogenesis through targeting VEGF-A in breast cancer. *Cancer Gene Ther*, *24*(9), 386-392. doi:10.1038/cgt.2017.30
- Luo, Q., Li, X., Gao, Y., Long, Y., Chen, L., Huang, Y., & Fang, L. (2013). MiRNA-497 regulates cell growth and invasion by targeting cyclin E1 in breast cancer. *Cancer Cell Int*, *13*(1), 95. doi:10.1186/1475-2867-13-95
- Luo, Q., Li, X., Li, J., Kong, X., Zhang, J., Chen, L., . . . Fang, L. (2013). MiR-15a is underexpressed and inhibits the cell cycle by targeting CCNE1 in breast cancer. *Int J Oncol*, *43*(4), 1212-1218. doi:10.3892/ijo.2013.2034
- Ma, H., Liu, T., Xu, Y., Wang, X., Wang, J., & Liu, X. (2020). MiR-519d and miR-328-3p Combinatorially Suppress Breast Cancer Progression. *Onco Targets Ther*, *13*, 12987-12997. doi:10.2147/ott.S281962
- Macfarlane, L. A., & Murphy, P. R. (2010). MicroRNA: Biogenesis, Function and Role in Cancer. *Curr Genomics*, *11*(7), 537-561. doi:10.2174/138920210793175895
- Mansoori, B., Silvestris, N., Mohammadi, A., Khaze, V., Baghbani, E., Mokhtarzadeh, A., . . . Baradaran, B. (2021). miR-34a and miR-200c Have an Additive Tumor-Suppressive Effect on Breast Cancer Cells and Patient Prognosis. *Genes (Basel)*, *12*(2). doi:10.3390/genes12020267

- Martincorena, I., & Campbell, P. J. (2015). Somatic mutation in cancer and normal cells. *Science*, 349(6255), 1483-1489. doi:10.1126/science.aab4082
- Martini, S., Zuco, V., Tortoreto, M., Percio, S., Campi, E., El Bezawy, R., . . . Zaffaroni, N. (2021). miR-34a-Mediated Survivin Inhibition Improves the Antitumor Activity of Selinexor in Triple-Negative Breast Cancer. *Pharmaceuticals (Basel)*, 14(6). doi:10.3390/ph14060523
- McAnena, P., Tanriverdi, K., Curran, C., Gilligan, K., Freedman, J. E., Brown, J. A. L., & Kerin, M. J. (2019). Circulating microRNAs miR-331 and miR-195 differentiate local luminal a from metastatic breast cancer. *BMC Cancer*, 19(1), 436. doi:10.1186/s12885-019-5636-y
- Menbari, M. N., Rahimi, K., Ahmadi, A., Elyasi, A., Darvishi, N., Hosseini, V., . . . Abdi, M. (2019). MiR-216b-5p inhibits cell proliferation in human breast cancer by down-regulating HDAC8 expression. *Life Sci*, 237, 116945. doi:10.1016/j.lfs.2019.116945
- Menbari, M. N., Rahimi, K., Ahmadi, A., Mohammadi-Yeganeh, S., Elyasi, A., Darvishi, N., . . . Abdi, M. (2020). miR-483-3p suppresses the proliferation and progression of human triple negative breast cancer cells by targeting the HDAC8 oncogene. *J Cell Physiol*, 235(3), 2631-2642. doi:10.1002/jcp.29167
- Meng, Z., Zhang, R., Wang, Y., Zhu, G., Jin, T., Li, C., & Zhang, S. (2020). miR-200c/PAI-2 promotes the progression of triple negative breast cancer via M1/M2 polarization induction of macrophage. *Int Immunopharmacol*, 81, 106028. doi:10.1016/j.intimp.2019.106028
- Min, L., Liu, C., Kuang, J., Wu, X., & Zhu, L. (2019). miR-214 inhibits epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells via downregulation of RNF8. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 51(8), 791-798. doi:10.1093/abbs/gmz067
- Mitchell, P. S., Parkin, R. K., Kroh, E. M., Fritz, B. R., Wyman, S. K., Pogosova-Agadjanyan, E. L., . . . Tewari, M. (2008). Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(30), 10513-10518. doi:10.1073/pnas.0804549105
- Mitrus, I., Bryndza, E., Sochanik, A., & Szala, S. (2012). Evolving models of tumor origin and progression. *Tumour Biol*, 33(4), 911-917. doi:10.1007/s13277-012-0389-0
- Mohammadi-Yeganeh, S., Paryan, M., Arefian, E., Vasei, M., Ghanbarian, H., Mahdian, R., . . . Soleimani, M. (2016). MicroRNA-340 inhibits the migration, invasion, and metastasis of breast cancer cells by targeting Wnt pathway. *Tumour Biol*, 37(7), 8993-9000. doi:10.1007/s13277-015-4513-9
- Momenimovahed, Z., & Salehiniya, H. (2019). Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 11, 151-164. doi:10.2147/bctt.S176070
- Muz, B., de la Puente, P., Azab, F., & Azab, A. K. (2015). The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Hypoxia (Auckl)*, 3, 83-92. doi:10.2147/hp.S93413
- Nagpal, N., Ahmad, H. M., Chameettachal, S., Sundar, D., Ghosh, S., & Kulshreshtha, R. (2015). HIF-inducible miR-191 promotes migration in breast cancer through complex regulation of TGF $\beta$ -signaling in hypoxic microenvironment. *Sci Rep*, 5, 9650. doi:10.1038/srep09650
- Niu, M., Shan, M., Liu, Y., Song, Y., Han, J. G., Sun, S., . . . Zhang, G. Q. (2021). DCTPP1, an Oncogene Regulated by miR-378a-3p, Promotes Proliferation of Breast Cancer via DNA Repair Signaling Pathway. *Front Oncol*, 11, 641931. doi:10.3389/fonc.2021.641931
- Noman, M. Z., Janji, B., Abdou, A., Hasmim, M., Terry, S., Tan, T. Z., . . . Chouaib, S. (2017). The immune checkpoint ligand PD-L1 is upregulated in EMT-activated human breast cancer cells by a mechanism involving ZEB-1 and miR-200. *Oncoimmunology*, 6(1), e1263412. doi:10.1080/2162402x.2016.1263412

- O'Brien, J., Hayder, H., Zayed, Y., & Peng, C. (2018). Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*, *9*, 402. doi:10.3389/fendo.2018.00402
- OMS. (2021, 3 marzo 2021). Cancer. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Onyeisi, J. O. S., Greve, B., Espinoza-Sánchez, N. A., Kiesel, L., Lopes, C. C., & Götte, M. (2021). microRNA-140-3p modulates invasiveness, motility, and extracellular matrix adhesion of breast cancer cells by targeting syndecan-4. *J Cell Biochem*. doi:10.1002/jcb.30071
- OPS. (2021). Cáncer de mama. Retrieved from [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5041:2011-breast-cancer&Itemid=3639&lang=es](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5041:2011-breast-cancer&Itemid=3639&lang=es)
- Pakravan, K., Babashah, S., Sadeghizadeh, M., Mowla, S. J., Mossahebi-Mohammadi, M., Ataei, F., . . . Javan, M. (2017). MicroRNA-100 shuttled by mesenchymal stem cell-derived exosomes suppresses in vitro angiogenesis through modulating the mTOR/HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling axis in breast cancer cells. *Cell Oncol (Dordr)*, *40*(5), 457-470. doi:10.1007/s13402-017-0335-7
- Pan, J. K., Lin, C. H., Kuo, Y. L., Ger, L. P., Cheng, H. C., Yao, Y. C., . . . Lu, P. J. (2021). MiR-211 determines brain metastasis specificity through SOX11/NGN2 axis in triple-negative breast cancer. *Oncogene*, *40*(9), 1737-1751. doi:10.1038/s41388-021-01654-3
- Pan, Y., Jiao, G., Wang, C., Yang, J., & Yang, W. (2016). MicroRNA-421 inhibits breast cancer metastasis by targeting metastasis associated 1. *Biomed Pharmacother*, *83*, 1398-1406. doi:10.1016/j.biopha.2016.08.058
- Peng, Y., & Croce, C. M. (2016). The role of MicroRNAs in human cancer. *Signal Transduct Target Ther*, *1*, 15004. doi:10.1038/sigtrans.2015.4
- Pogue, A. I., Clement, C., Hill, J. M., & Lukiw, W. J. (2014). Evolution of microRNA (miRNA) Structure and Function in Plants and Animals: Relevance to Aging and Disease. *J Aging Sci*, *2*(2). doi:10.4172/2329-8847.1000119
- Poursadegh Zonouzi, A. A., Nejatizadeh, A., Rahmati-Yamchi, M., Fardmanesh, H., Shakerizadeh, S., Poursadegh Zonouzi, A., . . . Shekari, M. (2015). Dysregulated expression of Dicer in invasive ductal breast carcinoma. *Med Oncol*, *32*(7), 203. doi:10.1007/s12032-015-0643-6
- Poursadegh Zonouzi, A. A., Shekari, M., Nejatizadeh, A., Shakerizadeh, S., Fardmanesh, H., Poursadegh Zonouzi, A., . . . Tozihi, M. (2017). Impaired expression of Drosha in breast cancer. *Breast Dis*, *37*(2), 55-62. doi:10.3233/bd-170274
- Provenzano, E., Ulaner, G. A., & Chin, S. F. (2018). Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clin*, *13*(3), 325-338. doi:10.1016/j.cpet.2018.02.004
- Qin, W. Y., Feng, S. C., Sun, Y. Q., & Jiang, G. Q. (2020). MiR-96-5p promotes breast cancer migration by activating MEK/ERK signaling. *J Gene Med*, *22*(8), e3188. doi:10.1002/jgm.3188
- Ran, F., Zhang, Y., Shi, Y., Liu, J., Li, H., Ding, L., & Ye, Q. (2021). miR-1224-3p Promotes Breast Cancer Cell Proliferation and Migration through PGM5-Mediated Aerobic Glycolysis. *J Oncol*, *2021*, 5529770. doi:10.1155/2021/5529770
- Ren, L., Li, Y., Zhao, Q., Fan, L., Tan, B., Zang, A., & Yang, H. (2020). miR-519 regulates the proliferation of breast cancer cells via targeting human antigen R. *Oncol Lett*, *19*(2), 1567-1576. doi:10.3892/ol.2019.11230
- Ren, Y., Wang, R., Gao, L., Li, K., Zhou, X., Guo, H., . . . Zhang, N. (2016). Sequential co-delivery of miR-21 inhibitor followed by burst release doxorubicin using NIR-responsive hollow gold nanoparticle to enhance anticancer efficacy. *J Control Release*, *228*, 74-86. doi:10.1016/j.jconrel.2016.03.008

- Ren, Y. Q., Wang, H. J., Zhang, Y. Q., & Liu, Y. B. (2017). WBP2 modulates G1/S transition in ER+ breast cancer cells and is a direct target of miR-206. *Cancer Chemother Pharmacol*, 79(5), 1003-1011. doi:10.1007/s00280-017-3302-0
- Roscigno, G., Puoti, I., Giordano, I., Donnarumma, E., Russo, V., Affinito, A., . . . Condorelli, G. (2017). MiR-24 induces chemotherapy resistance and hypoxic advantage in breast cancer. *Oncotarget*, 8(12), 19507-19521. doi:10.18632/oncotarget.14470
- Ruan, L., & Qian, X. (2019). MiR-16-5p inhibits breast cancer by reducing AKT3 to restrain NF- $\kappa$ B pathway. *Biosci Rep*, 39(8). doi:10.1042/bsr20191611
- Sánchez-González, I., Bobien, A., Molnar, C., Schmid, S., Strotbek, M., Boerries, M., . . . Olayioye, M. A. (2020). miR-149 Suppresses Breast Cancer Metastasis by Blocking Paracrine Interactions with Macrophages. *Cancer Res*, 80(6), 1330-1341. doi:10.1158/0008-5472.Can-19-1934
- Sharma, S., Nagpal, N., Ghosh, P. C., & Kulshreshtha, R. (2017). P53-miR-191-SOX4 regulatory loop affects apoptosis in breast cancer. *Rna*, 23(8), 1237-1246. doi:10.1261/rna.060657.117
- Shen, F., Cai, W. S., Feng, Z., Li, J. L., Chen, J. W., Cao, J., & Xu, B. (2015). MiR-492 contributes to cell proliferation and cell cycle of human breast cancer cells by suppressing SOX7 expression. *Tumour Biol*, 36(3), 1913-1921. doi:10.1007/s13277-014-2794-z
- Shen, L., Li, J., Xu, L., Ma, J., Li, H., Xiao, X., . . . Fang, L. (2012). miR-497 induces apoptosis of breast cancer cells by targeting Bcl-w. *Exp Ther Med*, 3(3), 475-480. doi:10.3892/etm.2011.428
- Shen, Y., Xu, Y., Huang, L., Chi, Y., & Meng, L. (2021). MiR-205 suppressed the malignant behaviors of breast cancer cells by targeting CLDN11 via modulation of the epithelial-to-mesenchymal transition. *Aging (Albany NY)*, 13(9), 13073-13086. doi:10.18632/aging.202988
- Shi, K. Y., Fan, L. Y., Xu, D., Ren, L. P., Wang, L. P., Chen, L. Y., & Wang, L. J. (2020). MiR-20a suppresses proliferation and facilitates apoptosis of breast cancer cells via the MTOR signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 24(22), 11650-11657. doi:10.26355/eurrev\_202011\_23809
- Shi, P., Chen, C., Li, X., Wei, Z., Liu, Z., & Liu, Y. (2019). MicroRNA-124 suppresses cell proliferation and invasion of triple negative breast cancer cells by targeting STAT3. *Mol Med Rep*, 19(5), 3667-3675. doi:10.3892/mmr.2019.10044
- Shukla, K., Sharma, A. K., Ward, A., Will, R., Hielscher, T., Balwierz, A., . . . Wiemann, S. (2015). MicroRNA-30c-2-3p negatively regulates NF- $\kappa$ B signaling and cell cycle progression through downregulation of TRADD and CCNE1 in breast cancer. *Mol Oncol*, 9(6), 1106-1119. doi:10.1016/j.molonc.2015.01.008
- Sohel, M. M. H. (2020). Circulating microRNAs as biomarkers in cancer diagnosis. *Life Sci*, 248, 117473. doi:10.1016/j.lfs.2020.117473
- Son, D., Kim, Y., Lim, S., Kang, H. G., Kim, D. H., Park, J. W., . . . Park, J. H. (2019). miR-374a-5p promotes tumor progression by targeting ARRB1 in triple negative breast cancer. *Cancer Lett*, 454, 224-233. doi:10.1016/j.canlet.2019.04.006
- Song, Y. K., Wang, Y., Wen, Y. Y., Zhao, P., & Bian, Z. J. (2018). MicroRNA-22 Suppresses Breast Cancer Cell Growth and Increases Paclitaxel Sensitivity by Targeting NRAS. *Technol Cancer Res Treat*, 17, 1533033818809997. doi:10.1177/1533033818809997
- Sui, Y., Zhang, X., Yang, H., Wei, W., & Wang, M. (2018). MicroRNA-133a acts as a tumour suppressor in breast cancer through targeting LASP1. *Oncol Rep*, 39(2), 473-482. doi:10.3892/or.2017.6114
- Taha, M., Mitwally, N., Soliman, A. S., & Yousef, E. (2020). Potential Diagnostic and Prognostic Utility of miR-141, miR-181b1, and miR-23b in Breast Cancer. *Int J Mol Sci*, 21(22). doi:10.3390/ijms21228589
- Tan, G. Z., Li, M., Tan, X., Shi, M. L., & Mou, K. (2019). MiR-491 suppresses migration and invasion via directly targeting TPX2 in breast cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 23(22), 9996-10004. doi:10.26355/eurrev\_201911\_19566

- Tan, P. Y., Wen, L. J., Li, H. N., & Chai, S. W. (2020). MiR-548c-3p inhibits the proliferation, migration and invasion of human breast cancer cell by targeting E2F3. *Cytotechnology*, *72*(5), 751-761. doi:10.1007/s10616-020-00418-3
- Tan, W., Liu, B., Qu, S., Liang, G., Luo, W., & Gong, C. (2018). MicroRNAs and cancer: Key paradigms in molecular therapy. *Oncol Lett*, *15*(3), 2735-2742. doi:10.3892/ol.2017.7638
- Tang, C., Wang, X., Ji, C., Zheng, W., Yu, Y., Deng, X., . . . Fang, L. (2021). The Role of miR-640: A Potential Suppressor in Breast Cancer via Wnt7b/ $\beta$ -catenin Signaling Pathway. *Front Oncol*, *11*, 645682. doi:10.3389/fonc.2021.645682
- Tang, H., Song, C., Ye, F., Gao, G., Ou, X., Zhang, L., . . . Xie, X. (2019). miR-200c suppresses stemness and increases cellular sensitivity to trastuzumab in HER2+ breast cancer. *J Cell Mol Med*, *23*(12), 8114-8127. doi:10.1111/jcmm.14681
- Tanno, T., Zhang, P., Lazarski, C. A., Liu, Y., & Zheng, P. (2017). An aptamer-based targeted delivery of miR-26a protects mice against chemotherapy toxicity while suppressing tumor growth. *Blood Adv*, *1*(15), 1107-1119. doi:10.1182/bloodadvances.2017004705
- Toden, S., Zumwalt, T. J., & Goel, A. (2021). Non-coding RNAs and potential therapeutic targeting in cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, *1875*(1), 188491. doi:10.1016/j.bbcan.2020.188491
- Tormo, E., Adam-Artigues, A., Ballester, S., Pineda, B., Zazo, S., González-Alonso, P., . . . Eroles, P. (2017). The role of miR-26a and miR-30b in HER2+ breast cancer trastuzumab resistance and regulation of the CCNE2 gene. *Sci Rep*, *7*, 41309. doi:10.1038/srep41309
- Vogelstein, B., & Kinzler, K. W. (2004). Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med*, *10*(8), 789-799. doi:10.1038/nm1087
- Wang, B., Zou, A., Ma, L., Chen, X., Wang, L., Zeng, X., & Tan, T. (2017). miR-455 inhibits breast cancer cell proliferation through targeting CDK14. *Eur J Pharmacol*, *807*, 138-143. doi:10.1016/j.ejphar.2017.03.016
- Wang, C., Ju, H., Shen, C., & Tong, Z. (2015). miR-429 mediates  $\delta$ -tocotrienol-induced apoptosis in triple-negative breast cancer cells by targeting XIAP. *Int J Clin Exp Med*, *8*(9), 15648-15656.
- Wang, C., Xu, C., Niu, R., Hu, G., Gu, Z., & Zhuang, Z. (2019). MiR-890 inhibits proliferation and invasion and induces apoptosis in triple-negative breast cancer cells by targeting CD147. *BMC Cancer*, *19*(1), 577. doi:10.1186/s12885-019-5796-9
- Wang, G., Ma, C., Shi, X., Guo, W., & Niu, J. (2019). miR-107 Enhances the Sensitivity of Breast Cancer Cells to Paclitaxel. *Open Med (Wars)*, *14*, 456-466. doi:10.1515/med-2019-0049
- Wang, J., Li, M., Han, X., Wang, H., Wang, X., Ma, G., . . . Wang, S. (2020). MiR-1976 knockdown promotes epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell properties inducing triple-negative breast cancer metastasis. *Cell Death Dis*, *11*(7), 500. doi:10.1038/s41419-020-2711-x
- Wang, J., Song, C., Tang, H., Zhang, C., Tang, J., Li, X., . . . Xie, X. (2017). miR-629-3p may serve as a novel biomarker and potential therapeutic target for lung metastases of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res*, *19*(1), 72. doi:10.1186/s13058-017-0865-y
- Wang, J., Zeng, H., Li, H., Chen, T., Wang, L., Zhang, K., . . . Wang, S. (2017). MicroRNA-101 Inhibits Growth, Proliferation and Migration and Induces Apoptosis of Breast Cancer Cells by Targeting Sex-Determining Region Y-Box 2. *Cell Physiol Biochem*, *43*(2), 717-732. doi:10.1159/000481445
- Wang, L. H., Wu, C. F., Rajasekaran, N., & Shin, Y. K. (2018). Loss of Tumor Suppressor Gene Function in Human Cancer: An Overview. *Cell Physiol Biochem*, *51*(6), 2647-2693. doi:10.1159/000495956

- Wang, M., Liao, J., Tan, C., Zhou, H., Wang, J., Wang, K., . . . Wu, W. (2021). Integrated study of miR-215 promoting breast cancer cell apoptosis by targeting RAD54B. *J Cell Mol Med*, 25(7), 3327-3338. doi:10.1111/jcmm.16402
- Wang, M., Zhang, H., Yang, F., Qiu, R., Zhao, X., Gong, Z., . . . Zhu, W. (2020). miR-188-5p suppresses cellular proliferation and migration via IL6ST: A potential noninvasive diagnostic biomarker for breast cancer. *J Cell Physiol*, 235(5), 4890-4901. doi:10.1002/jcp.29367
- Wang, X., Qiu, W., Zhang, G., Xu, S., Gao, Q., & Yang, Z. (2015). MicroRNA-204 targets JAK2 in breast cancer and induces cell apoptosis through the STAT3/BCL-2/survivin pathway. *Int J Clin Exp Pathol*, 8(5), 5017-5025.
- Wang, X., Yao, Z., & Fang, L. (2021). miR-22-3p/PGC1 $\beta$  Suppresses Breast Cancer Cell Tumorigenesis via PPAR $\gamma$ . *PPAR Res*, 2021, 6661828. doi:10.1155/2021/6661828
- Wang, Y., Wu, N., Zhang, J., Wang, H., & Men, X. (2020). MiR-153-5p Enhances the Sensitivity of Triple-Negative Breast Cancer Cells to Paclitaxel by Inducing G2M Phase Arrest. *Onco Targets Ther*, 13, 4089-4097. doi:10.2147/ott.S241640
- Wang, Z., Li, T. E., Chen, M., Pan, J. J., & Shen, K. W. (2020). miR-106b-5p contributes to the lung metastasis of breast cancer via targeting CNN1 and regulating Rho/ROCK1 pathway. *Aging (Albany NY)*, 12(2), 1867-1887. doi:10.18632/aging.102719
- Wei, M., Yu, H., Cai, C., Gao, R., Liu, X., & Zhu, H. (2020). MiR-3194-3p Inhibits Breast Cancer Progression by Targeting Aquaporin1. *Front Oncol*, 10, 1513. doi:10.3389/fonc.2020.01513
- Weihua, Z., Guorong, Z., Xiaolong, C., & Weizhan, L. (2020). MiR-33a functions as a tumor suppressor in triple-negative breast cancer by targeting EZH2. *Cancer Cell Int*, 20, 85. doi:10.1186/s12935-020-1160-z
- Wong, R. S. (2011). Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *J Exp Clin Cancer Res*, 30(1), 87. doi:10.1186/1756-9966-30-87
- Wu, B., Liu, G., Jin, Y., Yang, T., Zhang, D., Ding, L., . . . Wei, Y. (2020). miR-15b-5p Promotes Growth and Metastasis in Breast Cancer by Targeting HPSE2. *Front Oncol*, 10, 108. doi:10.3389/fonc.2020.00108
- Wu, J., Sun, Z., Sun, H., & Li, Y. (2018). MicroRNA-27a promotes tumorigenesis via targeting AKT in triple negative breast cancer. *Mol Med Rep*, 17(1), 562-570. doi:10.3892/mmr.2017.7886
- Wu, M. F., Yang, J., Xiang, T., Shi, Y. Y., & Liu, L. J. (2014). miR-21 targets Fas ligand-mediated apoptosis in breast cancer cell line MCF-7. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 34(2), 190-194. doi:10.1007/s11596-014-1257-5
- Wu, R., Zhao, B., Ren, X., Wu, S., Liu, M., Wang, Z., & Liu, W. (2020). MiR-27a-3p Targeting GSK3 $\beta$  Promotes Triple-Negative Breast Cancer Proliferation and Migration Through Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway. *Cancer Manag Res*, 12, 6241-6249. doi:10.2147/cmar.S255419
- Wu, T., Song, H., Xie, D., Hua, K., Hu, J., Deng, Y., . . . Fang, L. (2020). Mir-30b-5p Promotes Proliferation, Migration, and Invasion of Breast Cancer Cells via Targeting ASPP2. *Biomed Res Int*, 2020, 7907269. doi:10.1155/2020/7907269
- Wu, X., Chen, H., Wu, M., Peng, S., & Zhang, L. (2020). Downregulation of miR-182-5p inhibits the proliferation and invasion of triple-negative breast cancer cells through regulating TLR4/NF- $\kappa$ B pathway activity by targeting FBXW7. *Ann Transl Med*, 8(16), 995. doi:10.21037/atm-20-5192
- Wu, Z., Cai, X., Huang, C., Xu, J., & Liu, A. (2016). miR-497 suppresses angiogenesis in breast carcinoma by targeting HIF-1 $\alpha$ . *Oncol Rep*, 35(3), 1696-1702. doi:10.3892/or.2015.4529
- Xiao, S., Zhu, H., Luo, J., Wu, Z., & Xie, M. (2019). miR-425-5p is associated with poor prognosis in patients with breast cancer and promotes cancer cell progression by targeting PTEN. *Oncol Rep*, 42(6), 2550-2560. doi:10.3892/or.2019.7371

- Xie, D., Song, H., Wu, T., Li, D., Hua, K., Xu, H., . . . Fang, L. (2018). MicroRNA-424 serves an anti-oncogenic role by targeting cyclin-dependent kinase 1 in breast cancer cells. *Oncol Rep*, *40*(6), 3416-3426. doi:10.3892/or.2018.6741
- Xie, F., Hosany, S., Zhong, S., Jiang, Y., Zhang, F., Lin, L., . . . Hu, X. (2017). MicroRNA-193a inhibits breast cancer proliferation and metastasis by downregulating WT1. *PLoS One*, *12*(10), e0185565. doi:10.1371/journal.pone.0185565
- Xie, X., Hu, Y., Xu, L., Fu, Y., Tu, J., Zhao, H., . . . Gu, X. (2015). The role of miR-125b-mitochondria-caspase-3 pathway in doxorubicin resistance and therapy in human breast cancer. *Tumour Biol*, *36*(9), 7185-7194. doi:10.1007/s13277-015-3438-7
- Xiong, X., Xu, W., Gong, J., Wang, L., Dai, M., Chen, G., & Yuan, L. (2021). miR-937-5p targets SOX17 to modulate breast cancer cell cycle and cell proliferation through the Wnt signaling pathway. *Cell Signal*, *77*, 109818. doi:10.1016/j.cellsig.2020.109818
- Xu, F., Li, H., & Hu, C. (2019). MiR-202 inhibits cell proliferation, invasion, and migration in breast cancer by targeting ROCK1 gene. *J Cell Biochem*, *120*(9), 16008-16018. doi:10.1002/jcb.28879
- Xu, J., Zheng, J., Wang, J., & Shao, J. (2019). miR-876-5p suppresses breast cancer progression through targeting TFAP2A. *Exp Ther Med*, *18*(2), 1458-1464. doi:10.3892/etm.2019.7689
- Xu, J. H., Zhao, J. X., Jiang, M. Y., Yang, L. P., Sun, M. L., & Wang, H. W. (2020). MiR-193 promotes cell proliferation and invasion by ING5/PI3K/AKT pathway of triple-negative breast cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, *24*(6), 3122-3129. doi:10.26355/eurev\_202003\_20679
- Xu, T., He, B. S., Pan, B., Pan, Y. Q., Sun, H. L., Liu, X. X., . . . Wang, S. K. (2020). MiR-142-3p functions as a tumor suppressor by targeting RAC1/PAK1 pathway in breast cancer. *J Cell Physiol*, *235*(5), 4928-4940. doi:10.1002/jcp.29372
- Xu, W., Song, C., Wang, X., Li, Y., Bai, X., Liang, X., . . . Liu, J. (2021). Downregulation of miR-155-5p enhances the anti-tumor effect of cetuximab on triple-negative breast cancer cells via inducing cell apoptosis and pyroptosis. *Aging (Albany NY)*, *13*(1), 228-240. doi:10.18632/aging.103669
- Xu, Y., Chen, W., Liang, J., Zeng, X., Ji, K., Zhou, J., . . . Huang, W. (2021). The miR-1185-2-3p-GOLPH3L pathway promotes glucose metabolism in breast cancer by stabilizing p53-induced SERPINE1. *J Exp Clin Cancer Res*, *40*(1), 47. doi:10.1186/s13046-020-01767-9
- Yan, C., Chen, Y., Kong, W., Fu, L., Liu, Y., Yao, Q., & Yuan, Y. (2017). PVT1-derived miR-1207-5p promotes breast cancer cell growth by targeting STAT6. *108*(5), 868-876. doi:<https://doi.org/10.1111/cas.13212>
- Yang, L., Cai, Y., Zhang, D., Sun, J., Xu, C., Zhao, W., . . . Pan, C. (2018). miR-195/miR-497 Regulate CD274 Expression of Immune Regulatory Ligands in Triple-Negative Breast Cancer. *J Breast Cancer*, *21*(4), 371-381. doi:10.4048/jbc.2018.21.e60
- Yang, L., Zhao, W., Wei, P., Zuo, W., & Zhu, S. (2017). Tumor suppressor p53 induces miR-15a processing to inhibit neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP) in the apoptotic response DNA damage in breast cancer cell. *Am J Transl Res*, *9*(2), 683-691.
- Yang, L. W., Wu, X. J., Liang, Y., Ye, G. Q., Che, Y. C., Wu, X. Z., . . . Xu, J. F. (2020). miR-155 increases stemness and decitabine resistance in triple-negative breast cancer cells by inhibiting TSPAN5. *Mol Carcinog*, *59*(4), 447-461. doi:10.1002/mc.23167
- Yang, W., Feng, W., Wu, F., Gao, Y., Sun, Q., Hu, N., . . . Zhou, J. (2020). MiR-135-5p inhibits TGF- $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition and metastasis by targeting SMAD3 in breast cancer. *J Cancer*, *11*(21), 6402-6412. doi:10.7150/jca.47083
- Ye, T., Liang, Y., Zhang, D., & Zhang, X. (2020). MicroRNA-16-1-3p Represses Breast Tumor Growth and Metastasis by Inhibiting PGK1-Mediated Warburg Effect. *Front Cell Dev Biol*, *8*, 615154. doi:10.3389/fcell.2020.615154



- Yin, H., Xiong, G., Guo, S., Xu, C., Xu, R., Guo, P., & Shu, D. (2019). Delivery of Anti-miRNA for Triple-Negative Breast Cancer Therapy Using RNA Nanoparticles Targeting Stem Cell Marker CD133. *Mol Ther*, 27(7), 1252-1261. doi:10.1016/j.ymthe.2019.04.018
- Yu, Z., Cao, W., Ren, Y., Zhang, Q., & Liu, J. (2020). ATPase copper transporter A, negatively regulated by miR-148a-3p, contributes to cisplatin resistance in breast cancer cells. *Clin Transl Med*, 10(1), 57-73. doi:10.1002/ctm2.19
- Yuan, C. (2019). miR-616 promotes breast cancer migration and invasion by targeting TIMP2 and regulating MMP signaling. *Oncol Lett*, 18(3), 2348-2355. doi:10.3892/ol.2019.10546
- Yuan, J., Xiao, C., Lu, H., Yu, H., Hong, H., Guo, C., & Wu, Z. (2020). miR-200b regulates breast cancer cell proliferation and invasion by targeting radixin. *Exp Ther Med*, 19(4), 2741-2750. doi:10.3892/etm.2020.8516
- Zhan, M. N., Yu, X. T., Tang, J., Zhou, C. X., Wang, C. L., Yin, Q. Q., . . . Zhao, Q. (2017). MicroRNA-494 inhibits breast cancer progression by directly targeting PAK1. *Cell Death Dis*, 8(1), e2529. doi:10.1038/cddis.2016.440
- Zhang, B., Shetti, D., Fan, C., & Wei, K. (2019). miR-29b-3p promotes progression of MDA-MB-231 triple-negative breast cancer cells through downregulating TRAF3. *Biol Res*, 52(1), 38. doi:10.1186/s40659-019-0245-4
- Zhang, G., Wang, J., Zheng, R., Song, B., Huang, L., Liu, Y., . . . Bai, X. (2020). MiR-133 Targets YES1 and Inhibits the Growth of Triple-Negative Breast Cancer Cells. *Technol Cancer Res Treat*, 19, 1533033820927011. doi:10.1177/1533033820927011
- Zhang, H., Chen, P., & Yang, J. (2020). miR-451a suppresses the development of breast cancer via targeted inhibition of CCND2. *Mol Cell Probes*, 54, 101651. doi:10.1016/j.mcp.2020.101651
- Zhang, H., Peng, J., Lai, J., Liu, H., Zhang, Z., Li, X., . . . Zhang, L. (2020). MiR-940 promotes malignant progression of breast cancer by regulating FOXO3. *Biosci Rep*, 40(9). doi:10.1042/bsr20201337
- Zhang, H., Zheng, X. D., Zeng, X. H., Li, L., & Zhou, Q. (2021). miR-520b Inhibits IGF-1R to Increase Doxorubicin Sensitivity and Promote Cell Apoptosis in Breast Cancer. *Yakugaku Zasshi*, 141(3), 415-426. doi:10.1248/yakushi.20-00160
- Zhang, J., Hu, C., Hu, D., & Fan, Z. (2021). MicroRNA-1298-5p inhibits the tumorigenesis of breast cancer by targeting E2F1. *Oncol Lett*, 22(3), 660. doi:10.3892/ol.2021.12921
- Zhang, J., Liu, D., Feng, Z., Mao, J., Zhang, C., Lu, Y., . . . Li, L. (2016). MicroRNA-138 modulates metastasis and EMT in breast cancer cells by targeting vimentin. *Biomed Pharmacother*, 77, 135-141. doi:10.1016/j.biopha.2015.12.018
- Zhang, J., Shao, N., Yang, X., Xie, C., Shi, Y., & Lin, Y. (2020). Interleukin-8 Promotes Epithelial-to-Mesenchymal Transition via Downregulation of Mir-200 Family in Breast Cancer Cells. *Technol Cancer Res Treat*, 19, 1533033820979672. doi:10.1177/1533033820979672
- Zhang, J., Zhang, X., Li, Z., Wang, Q., Shi, Y., Jiang, X., & Sun, X. (2021). The miR-124-3p/Neuropilin-1 Axis Contributes to the Proliferation and Metastasis of Triple-Negative Breast Cancer Cells and Co-Activates the TGF- $\beta$  Pathway. *Front Oncol*, 11, 654672. doi:10.3389/fonc.2021.654672
- Zhang, K., Wang, Y. Y., Xu, Y., Zhang, L., Zhu, J., Si, P. C., . . . Ma, R. (2021). A two-miRNA signature of upregulated miR-185-5p and miR-362-5p as a blood biomarker for breast cancer. *Pathol Res Pract*, 222, 153458. doi:10.1016/j.prp.2021.153458
- Zhang, L., Liu, Q., Mu, Q., Zhou, D., Li, H., Zhang, B., & Yin, C. (2020). MiR-429 suppresses proliferation and invasion of breast cancer via inhibiting the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Thorac Cancer*, 11(11), 3126-3138. doi:10.1111/1759-7714.13620

- Zhang, L., Wang, L., Dong, D., Wang, Z., Ji, W., Yu, M., . . . Zhou, Y. (2019). MiR-34b/c-5p and the neurokinin-1 receptor regulate breast cancer cell proliferation and apoptosis. *Cell Prolif*, 52(1), e12527. doi:10.1111/cpr.12527
- Zhang, L., Xing, M., Wang, X., Cao, W., & Wang, H. (2017). MiR-148a suppresses invasion and induces apoptosis of breast cancer cells by regulating USP4 and BIM expression. *Int J Clin Exp Pathol*, 10(8), 8361-8368.
- Zhang, M., Wang, H., Zhang, X., & Liu, F. (2021). miR-653-5p suppresses the growth and migration of breast cancer cells by targeting MAPK6. *Mol Med Rep*, 23(3). doi:10.3892/mmr.2021.11839
- Zhang, W., Xu, J., Wang, K., Tang, X., & He, J. (2019). miR-139-3p suppresses the invasion and migration properties of breast cancer cells by targeting RAB1A. *Oncol Rep*, 42(5), 1699-1708. doi:10.3892/or.2019.7297
- Zhang, Y., Yan, J., Wang, L., Dai, H., Li, N., Hu, W., & Cai, H. (2017). HIF-1 $\alpha$  Promotes Breast Cancer Cell MCF-7 Proliferation and Invasion Through Regulating miR-210. *Cancer Biother Radiopharm*, 32(8), 297-301. doi:10.1089/cbr.2017.2270
- Zhao, D., Tu, Y., Wan, L., Bu, L., Huang, T., Sun, X., . . . Shen, B. (2013). In vivo monitoring of angiogenesis inhibition via down-regulation of mir-21 in a VEGFR2-luc murine breast cancer model using bioluminescent imaging. *PLoS One*, 8(8), e71472. doi:10.1371/journal.pone.0071472
- Zhao, J., Li, D., & Fang, L. (2019). MiR-128-3p suppresses breast cancer cellular progression via targeting LIMK1. *Biomed Pharmacother*, 115, 108947. doi:10.1016/j.biopha.2019.108947
- Zhao, M. C., Zhang, M. M., Li, T., Tao, Z. H., Du, Y. Q., Wang, L. P., . . . Hu, X. C. (2020). MiR-566 protects the malignant progression of breast cancer by negatively regulating WNT6. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 24(11), 6185-6194. doi:10.26355/eurev\_202006\_21514
- Zhao, T., Meng, W., Chin, Y., Gao, L., Yang, X., Sun, S., . . . He, L. (2021). Identification of miR-25-3p as a tumor biomarker: Regulation of cellular functions via TOB1 in breast cancer. *Mol Med Rep*, 23(6). doi:10.3892/mmr.2021.12045
- Zhao, X. (2020). miR-1258 Regulates Cell Proliferation and Cell Cycle to Inhibit the Progression of Breast Cancer by Targeting E2F1. *Biomed Res Int*, 2020, 1480819. doi:10.1155/2020/1480819
- Zhao, X. G., Hu, J. Y., Tang, J., Yi, W., Zhang, M. Y., Deng, R., . . . Wang, H. Y. (2019). miR-665 expression predicts poor survival and promotes tumor metastasis by targeting NR4A3 in breast cancer. *Cell Death Dis*, 10(7), 479. doi:10.1038/s41419-019-1705-z
- Zhao, Z., Li, L., Du, P., Ma, L., Zhang, W., Zheng, L., . . . Song, Y. (2019). Transcriptional Downregulation of miR-4306 serves as a New Therapeutic Target for Triple Negative Breast Cancer. *Theranostics*, 9(5), 1401-1416. doi:10.7150/thno.30701
- Zheng, M., Wu, Z., Wu, A., Huang, Z., He, N., & Xie, X. (2016). MiR-145 promotes TNF- $\alpha$ -induced apoptosis by facilitating the formation of RIP1-FADDcaspase-8 complex in triple-negative breast cancer. *Tumour Biol*, 37(7), 8599-8607. doi:10.1007/s13277-015-4631-4
- Zhou, L. L., Dong, J. L., Huang, G., Sun, Z. L., & Wu, J. (2017). MicroRNA-143 inhibits cell growth by targeting ERK5 and MAP3K7 in breast cancer. *Braz J Med Biol Res*, 50(8), e5891. doi:10.1590/1414-431x20175891
- Zhou, M., Liu, Z., Zhao, Y., Ding, Y., Liu, H., Xi, Y., . . . Tan, M. (2010). MicroRNA-125b confers the resistance of breast cancer cells to paclitaxel through suppression of pro-apoptotic Bcl-2 antagonist killer 1 (Bak1) expression. *J Biol Chem*, 285(28), 21496-21507. doi:10.1074/jbc.M109.083337

- Zhou, Y., Wang, M., Tong, Y., Liu, X., Zhang, L., Dong, D., . . . Zhou, Y. (2019). miR-206 Promotes Cancer Progression by Targeting Full-Length Neurokinin-1 Receptor in Breast Cancer. *Technol Cancer Res Treat*, *18*, 1533033819875168. doi:10.1177/1533033819875168
- Zhu, Y., Wang, Q., Xia, Y., Xiong, X., Weng, S., Ni, H., . . . Lin, Y. (2020). Evaluation of MiR-1908-3p as a novel serum biomarker for breast cancer and analysis its oncogenic function and target genes. *BMC Cancer*, *20*(1), 644. doi:10.1186/s12885-020-07125-4

# INFOGRAFÍA

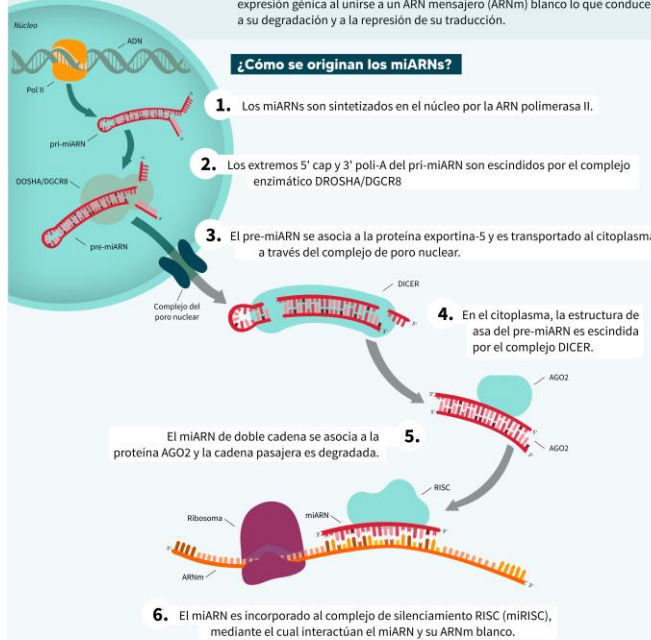


## Los miARNs y el cáncer

David Eduardo Pérez Calderas  
Licenciatura en Biomedicina  
Instituto de Fisiología

### ¿Qué son los miARNs?

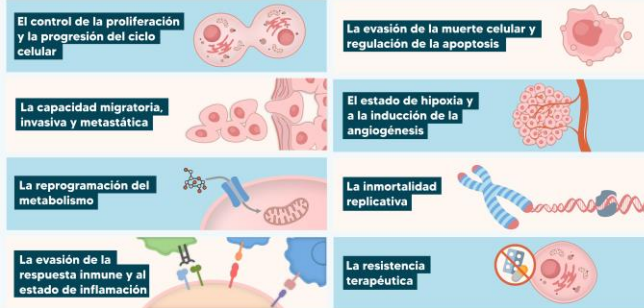
Los microARNs (miARNs) son pequeñas moléculas de ARN monocatenarias no codificantes cuya función es la regulación postranscripcional de la expresión génica al unirse a un ARN mensajero (ARNm) blanco lo que conduce a su degradación y a la represión de su traducción.



### La desregulación de los niveles de miARNs contribuye al desarrollo y progresión tumoral.



### Tanto los oncomiRs como los tsmiRs participan en complejas vías reguladoras relacionadas a:



La transformación maligna altera los perfiles de expresión de miARNs y a su vez, los miARNs son capaces de mantener y promover esta transformación.

### Los miARNs relacionados al cáncer pueden utilizarse como:

**Biomarcadores no invasivos**  
miARNs circulantes en líquidos extracelulares como suero y plasma.



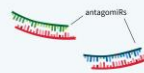
### Estrategias terapéuticas:

Terapias basadas en miARNs



Por ejemplo, con el desarrollo de sistemas de entrega de miARNs exógenos

Blancos terapéuticos



Por ejemplo, con el uso de anti-miARNs sintéticos