

# El papel de los microRNAs (miRNAs) en el cáncer de mama

Rosa Elena Ochoa Albíztegui,\* Paola González Balboa,\* Laura Esther González Lozada,\* Susana Aidé González Chávez,\*\* Rosaura Eugenia Fuentes Corona,\* Dora Luz Barragán Patraca\*

## RESUMEN

Actualmente existe un gran grupo de científicos enfocados en encontrar biomarcadores para el cáncer de mama. En genética, se ha estudiado a los miRNAs. Los miRNAs son nucleótidos endógenos no codificantes que existen a lo largo de toda la cadena del DNA. Se han identificado miRNAs que funcionan como oncogenes, como genes supresores de tumores y otros que tienen ambas funciones. La importancia de esto radica en que estos miRNAs pueden ser utilizados como biomarcadores para el cáncer de mama y algunos otros tipos de cáncer. Otra utilidad para los miRNAs es su pronóstico para la evaluación de la respuesta al tratamiento y su uso en la elección de la terapia ideal para cada paciente. Es por eso que es importante analizar el suero, plasma u otros biofluidos de cada paciente para identificar los miRNAs presentes y, con esto, determinar las posibles terapias blanco para cada miRNA, ya sea oncocén, gen supresor de tumor o ambos. Según Shen Lei y colaboradores, hasta un 72.8% del cáncer de mama exhibe una anomalía en el número de genes de miRNAs. Con estos antecedentes, el objetivo de este documento es una breve introducción orientada al lector clínico hacia la biología molecular de los miRNAs más estudiados en cáncer de mama, con una síntesis de los miRNAs según su función.

**Palabras clave:** Cáncer de mama, miRNA, supresores de tumores y oncogenes.

**Nivel de evidencia:** IV.

## MicroRNAs in breast cancer

## ABSTRACT

Currently the scientific community is researching for breast cancer biomarkers. In genetics, miRNAs have been studied. MiRNAs are non-codifying endogenous nucleotides that exist throughout the DNA code. MicroRNAs have been identified with oncogene, tumor suppressor gene, and oncogene with tumor suppressor gene functions. The relevance of this is that miRNAs can be used as biomarkers for breast and other cancers. Another use for miRNAs is their prognosis at the evaluation of treatment response and their utility in selecting the ideal therapy for each patient. Because of this, it is important to analyze the miRNAs in the patient's serum, plasma or other biofluids to determine the possible therapies for each miRNA, whether an oncogene, tumor suppressor gene or both. According to Shen Lei and his team, about 72.8% of breast cancer exhibits an abnormality in the number of miRNAs genes. With this background, the objective of this document is to provide clinicians with a brief introduction to the molecular biology of breast cancer through the most studied miRNAs.

**Key words:** Breast cancer, miRNA, tumor suppressor genes and oncogenes.

**Level of evidence:** IV.

## Abreviaturas:

miRNAs = MicroRNAs.

RNA = Ribonucleic acid.

Rb = Retinoblastoma.

ErbB = Oncogén eritoblástico aviar B.

HER = Receptor de factor de crecimiento epidérmico.

BCSCs = Células madre de cáncer de mama.

## INTRODUCCIÓN

Los microRNAs (miRNAs) son pequeños segmentos (menos de 22-25 nucleótidos) de RNAs endógenos no codificantes (no codifican proteínas), pero que regulan negativamente la codificación en un nivel postrans-

\* The American British Cowdry Medical Center, IAP, Campus Observatorio y Santa Fe. Departamento de Radiología e Imagen Molecular, México.

\*\* Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Chihuahua, Circuito Universitario Campus II, Chihuahua, México.

Recibido para publicación: 02/10/2014. Aceptado: 07/11/2014.

Correspondencia: Dra. Rosa Elena Ochoa Albíztegui  
(Campus Observatorio) Sur 136 Núm. 116, Colonia Las Américas, 01120, Delegación Álvaro Obregón, México, D.F. y  
(Campus Santa Fe) Carlos Fernández Graef 3-34, Delegación Cuajimalpa, 05320, México, D.F.  
Teléfono: +52 55 5230 8116.  
E-mail: eochoa.albiztegui@gmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:  
<http://www.medicgraphic.com/analesmedicos>

cripcional. Se considera que 10-30% de las regulaciones de expresión de genes son llevadas a cabo por los miRNAs. Los miRNAs se descubrieron en un RNA pequeño y temporal (sRNA) en 1993 en *C. elegans*.<sup>1,2</sup> Las primeras publicaciones, en el 2008, donde se habla de que estos miRNAs se encuentran circulando en el plasma y suero apoyaron la utilidad de éstos como nuevos marcadores de cáncer de fácil acceso.<sup>3</sup>

Se estima que existen miles de estos segmentos de nucleótidos que son expresados; según el miRBase (20 de junio de 2013),<sup>4</sup> se han descrito aproximadamente 24,521 miRNAs. Lo importante de estos miRNAs es que hasta un 50% se expresa en regiones de sitios frágiles de los cromosomas del DNA que se asocian a cáncer.<sup>4</sup> Los miRNAs también se expresan en regiones mínimas de pérdida de heterocigosis, en regiones mínimas de amplificación, o en puntos clave asociados al cáncer.<sup>5</sup> En el 2002, Calin y su grupo reportaron por primera ocasión evidencia en la asociación de estos miRNAs con el cáncer. Los miRNAs participan en el desarrollo, progresión y regulamiento de los diferentes tipos de cáncer, así como en el ciclo celular durante la proliferación, apoptosis y desarrollo celular.<sup>1</sup>

Se sabe que la disregulación de los miRNAs está involucrada en la carcinogénesis. Se ha demostrado que existe una disminución de la expresión de los miRNAs en los cánceres humanos, sugiriendo que los miRNAs pueden actuar como supresores de tumores. Además, los tumores pobremente diferenciados tie-

nen niveles menores de miRNAs cuando se comparan con los bien diferenciados.<sup>5,6</sup> Gaur y su equipo mostraron que la mayoría de los miRNAs se expresaron en niveles menores en líneas celulares derivadas de tumores que en el tejido normal correspondiente. Las líneas celulares estudiadas fueron hematológicas, de colon, sistema nervioso central y melanoma. Con esto, Gaur y colaboradores concluyeron que la expresión de patrones de miRNAs dentro del tejido normal y de tejido neoplásico es sugestiva de la actividad potencial de ciertos miRNAs. De esta forma, los miRNAs contribuyen a la patobiología de ciertos tipos de tumores.<sup>7</sup>

El objetivo de este documento es una breve introducción orientada al lector clínico a la biología molecular de los miRNAs más estudiados en cáncer de mama, con una síntesis de los miRNAs según su función.

## DISCUSIÓN

El cáncer es una enfermedad multifactorial. Las mutaciones en genes que controlan el crecimiento celular y su diferenciación son esenciales en el desarrollo del cáncer. Adicionalmente a las mutaciones, como se comentó previamente, los miRNAs son secuencias de nucleótidos que regulan la expresión de estos genes en el proceso postranscripcional.<sup>2</sup>

Lorio y asociados demostraron que miR-10b, miR-125b y miR-145 son supresores de tumores (*down-*

**Cuadro I.** Supresores de tumor (*down-regulated*).

Tabla de los microRNA en cáncer de mama

MiRNA (miR)	Blanco	Rol potencial en el cáncer de mama
miR-125a/b	HER2*, HER3◊	Crecimiento dependiente de anclaje <sup>5,6</sup>
miR-145	RTKN+, Mucin	La sobreexpresión de miR145 inhibe el crecimiento celular MCF-7- e induce apoptosis <sup>1,5</sup>
miR-206	ESR1.. & ERα∅ (se encuentra disminuido en tejidos de Ca de mama positivos para ER)	Señalización ER <sup>5,6</sup>
miR <i>let-7</i>	H-RAS∅, HMGA2∅, LIN28∅, PEBP1∅	Proliferación, diferenciación <sup>1,6,9</sup>
miR-22	ERBB3∅, CDC25C↑, EVI-1∅	Supresor de tumor e inhibidor de metástasis <sup>5</sup>

\* HER2: Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2.

+ RTKN: Gen codificante de Rhotekin.

- MCF-7: Acrónimo de *Michigan Cancer Foundation-7* = línea celular de adenocarcinoma humano.

.. ESR1: Gen codificante del receptor de estrógeno 1.

∅ Era: receptor de estrógeno ..

∅ H-RAS: Gen codificante de HRAS (gen humano homólogo al oncogén del virus de sarcoma de Harvey).

∅ HMGA2: Grupo de alta movilidad de AT-gancho 2.

∅ LIN-28: Homólogo A (*C. elegans*).

∅ PEBP1: Proteína de unión a fosfatidiletanolamina 1.

◊ ERBB3: Receptor de tirosina cinasa erbB-3, también conocido como HER3 (receptor del factor de crecimiento epidérmico 3).

↑ CDC25C: Gen codificante de la proteína de ciclo de división celular 25C

∅ EVI1 (MECOM): También conocido como proteína homóloga del sitio de integración del virus ecotrópico 1.

**Cuadro II.** Oncogenes (*up-regulated*).

Tabla de los miRNA en cáncer de mama		
MiRNA (miR)	Blanco	Rol potencial en el cáncer de mama
miR-21	BCL-2*, TIPM1+, TIMP3, PDCD4-, PTEN-, MASPIN◊	Inhibidor de apoptosis <sup>5,6</sup>
miR-155	RHOA¬; FOXO2U; E-cadherin¬; FOXO3a¬	Señalización de TGF-β; inhibidor de apoptosis; <sup>6</sup> el <i>knockdown</i> de miR155 expone a las células a apoptosis, además de mejorar la quimiosensibilidad <sup>5</sup>
miR-125b	Proapoptótico Bcl-2*	miR125b confiere la resistencia a las células cancerígenas en el cáncer de mama al paclitaxel <sup>5</sup>
miR-22	ERα∅	Reprime la expresión del receptor estrogénico α al utilizar como blanco directo el receptor α mRNA 3' de región no traducida <sup>5</sup>
miR-206	ERα∅	Induce proliferación (progresión) <sup>1</sup>
miR-10b	HOXD10†	Metástasis <sup>1,5,6</sup>
miR-146a/b	NF-kappa B↔	miR146a/b que expresan células MDA-MB-231 muestran una discapacidad para invadir y migrar en relación a las células control <sup>5</sup>

\* BCL-2: Linfoma de células B-2.

+ TIPM1: Tropomiosina 1.

- PDCD4: Proteínas de la muerte celular programada 4.

.: PTEN: Homólogo fosfatasa y tensina.

◊ MASPIN: Inhibidor de la proteasa de serina mamaria.

¬ RHOA: Familia de genes homólogos a Ras, miembro A.

U FOXO2: Forkhead Box Protein O2.

¬ caderina-E: Las caderinas son proteínas de adhesión celular dependientes de calcio.

¬ FOXO3a: Forkhead Box Protein O3a.

∅ Ero: receptor de estrógeno α,

† HOXD10: Homeobox D10.

↔ NF-kappa B: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.

regulated) (*Cuadro I*), mientras que miR-21 y miR155 son oncogenes (*up-regulated*) (*Cuadro II*).<sup>1</sup> Esto podría indicar que los cambios globales en la expresión de los miRNAs pueden sugerir la diferenciación celular.<sup>6</sup>

El factor de transcripción p53 es uno de los factores conocidos más ligados al cáncer. Éste se puede unir a distintos miRNAs y modular la expresión genética de otros miRNAs. Al encontrarse disgregulada la proteína supresora de tumores p53, existe también una reducción de la actividad promotora de los miRNAs; esto conduce a una perturbación transcripcional de miRNAs.<sup>5</sup>

Es conocido que el cáncer emerge de células con características de células madre (*stem cells*). Estas células también se denominan «células madre ini-

ciales» (T-IC) y son componentes iniciales dentro de un tumor; sin embargo, al momento se desconoce el proceso de regulación de estas células iniciales en el cáncer de mama (BT-IC o BCSCs).<sup>1</sup>

El desarrollo del cáncer de mama se divide en iniciación, formación, promoción, progresión (división no controlada), metástasis, resistencia terapéutica y recurrencia de tumores malignos; los miRNAs forman parte de cada uno de estos procesos. Algunos, como los miR21, forman parte de todos los procesos, y otros, de procesos específicos.<sup>1,5</sup> Se sabe que hasta un 72.8% del cáncer de mama exhibe una anormalidad en el número de genes de miRNA.<sup>5</sup> El miR-1 funciona como regulador de la autorrenovación celular y el miR200c funciona como un fuerte supresor de la habilidad celular para la autorrenovación.<sup>1</sup>

Los miRNAs pueden ser blancos para la regulación del cáncer. Al conocer los miRNAs involucrados en los estadios generales del desarrollo del cáncer, se pueden proporcionar terapias dirigidas a estos miRNAs.

En el cáncer de mama, algunos miembros de la familia de genes Ras (encargados de la fosforilación del gen de retinoblastoma [Rb]) frecuentemente se encuentran mutados. La proteína asociada a cáncer de mama tipo 1 (BRCA1) ha sido demostrada como un regulador negativo del crecimiento; ésta se asocia a la forma hipofosforilada del Rb. Las interacciones de miRNA 146a con 3'UTRs de BRCA1 y BRCA2 mRNA están involucradas en la regulación de su expresión. Variaciones en las secuencias de nucleótidos como C: U en lugar de G: U en el precursor de miR146a aumentan la afinidad de unión a 3'UTR; de esta forma, la regulación de miR146a puede estar relacionada con la expresión alterada de los patrones de BRCA1.<sup>2,8</sup> Otros estudios han evidenciado que además de que los miRNAs se unen a las regiones 3'UTR, pueden unirse a regiones codificadoras de genes tales como 5'UTR, que forma parte de la codificación de proteínas ribosomales para promover la traducción; esto sugiere otro sitio funcional para los miRNAs.<sup>5</sup>

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) está relacionado con moléculas involucradas en el crecimiento y señalización de citosinas como las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKs). El EGFR tiene cuatro miembros relacionados a ErbB (oncogén eritoblástico aviar B) y a HER (factor de crecimiento epidérmico): EGFR/ErbB1, HER-2/ErbB2, HER-3/ErbB3 y HER-4/ErbB4. La señalización excesiva de los ErbB se asocia al desarrollo de diferentes tipos de tumores. La disgregulación de miR146a está involucrada en el cáncer de mama; se sabe que el aumento de miR146a forma parte de la expresión alterada de BRCA1. La función normal de miR146a/b es

reducir la expresión de EGFR y, de esta forma, evitar las metástasis. También es conocido que la disregulación de miR125a/b se asocia a la disfunción de HER2.<sup>2</sup>

El miR206 está disgregulado en cáncer de mama con receptor de estrógeno en cáncer de mama α-negativo, ER α (ESR1).<sup>6</sup> El miRNA206 inhibe la expresión de ESR1 por dos sitios de unión en el ESR1 3'UTR. Los agonistas de ER α reprimen la expresión de miRNA206. La disregulación de ER α es un signo clave en la mayoría de los cánceres de mama, presentándose como una oportunidad terapéutica.

El miRNA34a se encuentra disgregulado en múltiples cánceres y ha mostrado ser transcripcionalmente regulado por p53. Un estudio demostró que los niveles de miRNA34s se encuentran disminuidos en las pacientes con triple negativo, en comparación con las de líneas normales y HER2; este estudio también demostró que el miRNA34a protege las células de la muerte celular inducida por radiación y disgregula el efecto conversor. Se asume, pues, que el miRNA34a es necesario para evitar la muerte no-apoptótica. La terapéutica podría estar basada, entonces, en antagonizar miRNA34 para que las células malignas en el cáncer de mama mueran al ser radiadas.

La familia miRNA *let-7* disgregulada en las células madre de cáncer de mama (BCSCs) actúa como un supresor de tumor. El Lin28 bloquea la biogénesis de miRNA *let-7*. La expresión reducida de miRNA *let-7* inhibe la diferenciación y mantiene la proliferación. Cuando las células se diferencian a células cancerígenas no-tumorigénicas, se incrementa la expresión de miRNA *let-7*.<sup>9</sup> En pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas, se ha encontrado que así como la familia miRNA *let-7* está disgregulada, miRNA 22 también. Ambos miRNAs han sido atribuidos como responsables de metástasis.<sup>10</sup> Debido a estas disgregulaciones (*down-regulations*) de miRNA *let-7* y miRNA 22, existe evidencia de que los genes blancos (ERBB3, CDC25C y EVI-1T) muestran altas expresiones de señalización proteica en células metastásicas.<sup>10</sup>

Los miRNAs están involucrados en la tumorigénesis, progresión del cáncer de mama, y pueden actuar como oncogenes, supresores de tumores o reguladores de metástasis. Como ya se mencionó con antelación, los miRNAs pueden ser un blanco potencial para las terapias tumorales; es por esto que los investigadores los han venido estudiando en la década pasada. La sugerencia propuesta es un envío liposomal o viral de los miRNAs para disminuir el crecimiento tumoral, preferentemente por métodos de apoptosis.<sup>11</sup>

Los miRNAs tienen un rol bien establecido en el pronóstico y diagnóstico del cáncer de mama, pero lo que no está adecuadamente establecido es su relación con la resistencia a los tratamientos en el cáncer de mama.<sup>2</sup>

Es necesario determinar los blancos específicos de los miRNAs, la dosis útil, su estabilidad en los líquidos para que sean específicos para cada tejido y, de esta forma, maximizar la actividad terapéutica minimizando los efectos secundarios para que así, los miRNAs sean útiles como terapias o tamizajes en la patología del cáncer de mama.<sup>10</sup>

## CONCLUSIÓN

Al momento no existe una terapia clínica basada en miRNAs aplicada para el tratamiento del cáncer de mama. Se necesitan muchos estudios más para revelar los mecanismos de función completos de los miRNAs, esto porque se sabe que los mecanismos celulares son complejos y existen, además, muchos mecanismos reguladores simultáneos funcionando activamente en cada proceso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Zhang ZJ. MiRNAs in breast cancer tumorigenesis (review). *Oncol Rep.* 2012; 27 (4): 90310.
2. Kayani Mu, Kayani MA, Malik FA, Faryal R. Role of miRNAs in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011; 12 (12): 3175-3180.
3. Cuk K, Zucknick M, Madhavan D, Schott S, Golatta M, Heil J et al. Plasma microRNA panel for minimally invasive detection of breast cancer. *PLoS One.* 2013; 8 (10): e76729.
4. MiRBase [Internet]. [cited 2014 Oct 7]. Available in: <http://www.mirbase.org/>
5. Li J, Shen L, Xiao XG, Fang L. MicroRNAs in breast cancer and breast cancer stem cells and their potential for breast cancer therapy. *Chin Med J (Engl).* 2013; 126 (13): 2556-2563.
6. O'Day E, Lal A. MicroRNAs and their target gene networks in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010; 12 (2): 201.
7. Gaur A, Jewell DA, Liang Y, Ridzon D, Moore JH, Chen C et al. Characterization of microRNA expression levels and their biological correlates in human cancer cell lines. *Cancer Res.* 2007; 67 (6): 2456-2468.
8. Popovska K, Noveski P, Chakalova L, Petrushevska G, Kubelka K, Plaseska D. MicroRNAs in breast cancer –our initial results. *Balkan J Med Genet.* 2012; 15 (Suppl.): 87-89.
9. Schwarzenbacher D, Balic M, Pichler M. The role of MicroRNAs in breast cancer stem cells. *Int J Mol Sci.* 2013; 14 (7): 14712-14723.
10. Vimalraj S, Miranda PJ, Ramyakrishna B, Selvamurugan N. Regulation of breast cancer and bone metastasis by microRNAs. *Dis Markers.* 2013; 35 (5): 369-387.
11. Lim B, Cream LV, Harvey HA. Update on clinical trials: genetic targets in breast cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2013; 779: 35-54.