

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.  
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), enero-febrero 2025,  
Volumen 9, Número 1.

[https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v9i1](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i1)

## **PERFILES DE EXPRESIÓN EN CÁNCER: DEL RNA A TRATAMIENTOS PERSONALIZADOS**

### **EXPRESSION PROFILES IN CANCER: FROM RNA TO PERSONALIZED TREATMENTS**

**Jimena Garibay**

Universidad Autónoma del Estado de México

**Yarah P. Ángeles Cortes**

Universidad Autónoma del Estado de México

**Jonnathan G. Santillán Benitez**

Universidad Autónoma del Estado de México

**Jesús E. Sánchez Flores**

Universidad Autónoma del Estado de México

DOI: [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v9i6.21861](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i6.21861)

## Perfiles de Expresión en Cáncer: Del RNA a Tratamientos Personalizados

**Jimena Garibay<sup>1</sup>**[jimegarcia@uaemex.mx](mailto:jimegarcia@uaemex.mx)<https://orcid.org/0009-0001-4442-4820>

Universidad Autónoma del Estado de México

**Yarah P. Ángeles Cortes**[arahcortes@uaemex.mx](mailto:arahcortes@uaemex.mx)

Universidad Autónoma del Estado de México

**Jonnathan G. Santillán Benitez**[jonnathangsb@yahoo.com](mailto:jonnathangsb@yahoo.com)<https://orcid.org/0000-0003-3574-1231>

Universidad Autónoma del Estado de México

**Jesús E. Sánchez Flores**[jesus\\_e@uaemex.mx](mailto:jesus_e@uaemex.mx)<https://orcid.org/0000-0002-4564-9976>

Universidad Autónoma del Estado de México

### RESUMEN

El RNA desempeña un papel crucial en la expresión de los genes. Dentro del grupo de los RNA, se encuentran los miRNA, pequeñas moléculas de RNA que tienen la capacidad de regular la actividad de los genes. A diferencia del RNA mensajero (RNAm), que codifica proteínas, los miRNA no se traducen en proteínas, sino que se unen a RNAm específicos para regular su expresión. Estos pequeños fragmentos de RNA pueden inhibir la traducción del RNAm o inducir su degradación, lo que lleva a una disminución en la producción de la proteína codificada por ese RNAm. En este capítulo, exploraremos en detalle la fascinante función de los miRNA en la regulación génica, la interacción entre las mismas moléculas y su implicación en el cáncer. Investigaremos cómo los miRNA pueden influir en el desarrollo, diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama y cómo su estudio podría abrir nuevas perspectivas terapéuticas en el campo de la medicina.

**Palabras clave:** miRNA, regulación génica, biogénesis del miRNA, interacciones del miRNA, cáncer

---

<sup>1</sup> Autor principal

Correspondencia: [jimegarcia@uaemex.mx](mailto:jimegarcia@uaemex.mx)

# Expression Profiles in Cancer: From RNA to Personalized Treatments

## ABSTRACT

RNA plays a crucial role in gene expression. Within the RNA group are microRNAs (miRNAs), small RNA molecules that have the ability to regulate gene activity. Unlike messenger RNA (mRNA), which encodes proteins, miRNAs are not translated into proteins; instead, they bind to specific mRNAs to regulate their expression. These small RNA fragments can inhibit mRNA translation or induce its degradation, leading to a reduction in the production of the protein encoded by that mRNA. This chapter explores in detail the fascinating role of miRNAs in gene regulation, the interactions among these molecules, and their involvement in cancer. It also examines how miRNAs can influence the development, diagnosis, and treatment of breast cancer, and how their study may open new therapeutic perspectives in the field of medicine.

**Keywords:** miRNA, , miRNA biogenesis, miRNA interactions, cancer

*Artículo recibido 10 noviembre 2025*

*Aceptado para publicación: 27 diciembre 2025*



## INTRODUCCIÓN

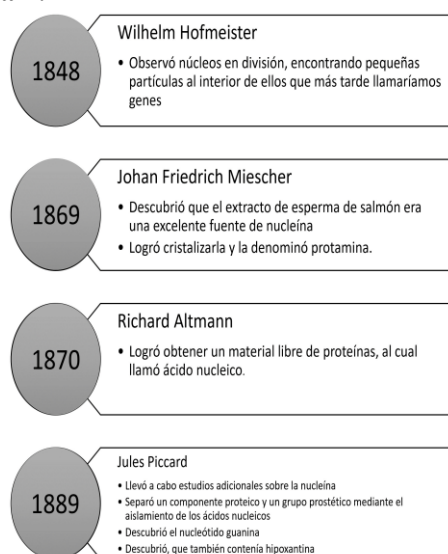
### Los ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos son macromoléculas poliméricas fundamentales en la vida, esenciales para el almacenamiento, la transmisión y la expresión de la información genética en organismos. Estos biopolímeros están formados de nucleótidos unidos en largas cadenas mediante enlaces fosfodiéster.

### Estructura y tipos

El ácido desoxirribonucleico (DNA) es el portador de la información hereditaria en la mayoría de los organismos. La mayor parte del DNA se encuentra en el núcleo celular, aunque también hay una pequeña cantidad, de arquitectura distinta, en las mitocondrias (ADNmt). La secuencia de bases determina la información necesaria para construir y mantener un organismo (Coll, 2007). Las cuatro bases nitrogenadas son adenina (A), timina (T), citosina (C) y guanina (G). Estas bases se emparejan en pares de bases: A-T y C-G. Las cadenas se organizan en dos hebras largas que adoptan una estructura de doble hélice (Coll, 2007).

**Figura 1:** Historia de los ácidos nucleicos



Una característica destacada del DNA es su capacidad para hacer copias exactas de sí mismo. Cada hebra de DNA en la doble hélice sirve como molde para duplicar la secuencia de bases, cada nueva célula hija obtiene una réplica fiel del ADN de la célula madre.

Por otra parte, el ácido ribonucleico (RNA) se compone igualmente de cuatro bases nitrogenadas: adenina (A), citosina (C), guanina (G) y uracilo (U). Este último es el que se parea con la adenina en

este ácido nucleico. El RNA desempeña diversas funciones en la célula, dependiendo de su tipo, ya que existen diferentes tipos de RNA presentes en las células: RNA mensajero (RNAm), RNA ribosómico (RNAr) y RNA de transferencia (RNAt) además de otros que desempeñan roles esenciales en la regulación de la expresión génica y funcionamiento de la célula, mientras que ciertos virus utilizan RNA como su material genómico propio. (Coll, 2007; McEwen, n.d.). Algunos de ellos se describen en la tabla 1.

**Tabla 1:** Tipos de RNA y características principales.

<b>Tipo de RNA</b>	<b>Características</b>
<b>RNA mensajero (RNAm)</b>	Transmite información genética desde el DNA en el núcleo hacia los ribosomas en el citoplasma, donde se lleva a cabo la traducción.
<b>RNA ribosómico (RNAr)</b>	Forma parte de la estructura de los ribosomas, esencial para la síntesis de proteínas.
<b>RNA de transferencia (ARNt)</b>	Transporta aminoácidos hacia los ribosomas durante la síntesis de proteínas. Cada tipo de RNAt se une a un aminoácido específico y reconoce los codones correspondientes en el RNAm durante la traducción.
<b>RNA pequeños nucleares (RNAsn)</b>	Componentes esenciales del spliceosoma, que elimina los intrones y une los exones durante el procesamiento del ARN precursor del RNAm.
<b>RNA interferente pequeño (ARNip)</b>	Participa en la interferencia de RNA, degradando selectivamente RNAm específicos, brindando un nivel adicional de control en la expresión génica.
<b>RNA largo no codificante (ARNlnc)</b>	No se traduce en proteínas, pero regula la expresión génica y la estructura cromosómica. Interactúa con otras moléculas de ARN.
<b>GigaRNA</b>	RNA no codificante de gran tamaño superior a 200 nucleótidos, implicado en la regulación génica y el desarrollo embrionario y celular.
<b>RNA de regiones ultra conservadas</b>	RNA no codificante altamente conservado evolutivamente en diversas especies que podría estar involucrado en la estabilidad y la regulación de genes clave.
<b>piwiRNA</b>	Interactúan con proteínas de la familia Piwi. Regula elementos genéticos móviles y protege el genoma contra la inserción y proliferación de elementos dañinos. Desempeñan un papel en la regulación de la expresión génica durante el desarrollo germinal.

---

**microRNA (miRNA)**

Regula la expresión génica a través de la unión complementaria a secuencias específicas de ARNm, ejerciendo control sobre procesos celulares como el desarrollo y la respuesta inmunológica.

---

Los miRNA inhiben la traducción del RNAm o promueven su degradación, ejerciendo un control preciso sobre diversos procesos celulares, incluyendo el desarrollo, la diferenciación y la respuesta inmunológica, como se verá en esta revisión sistemática.

**miRNA**

Por décadas se ha creído que solo el 10-20% del DNA tenía una función biológica. Sin embargo, desde su publicación en 2001, el proyecto del genoma humano ha ayudado a demostrar que el DNA tiene un papel crucial en el almacenamiento a largo plazo del código genético y es estable, ordenado e inerte. Se transcribe en RNA mensajero para un almacenamiento a corto plazo, pero este es muy inestable, por lo que se requiere la síntesis de más RNA y sus reguladores. Las proteínas resultantes son las manifestaciones físicas de la información genética contenida en el genoma. Además, se ha dilucidado el objetivo de pequeños ARN no codificantes que habían pasado por “basura” anteriormente (Robinson, 2009).

Los microRNA (miRNA) son una clase especial de RNA no codificante, que actúan como interruptores finamente sintonizados. Controlan la expresión génica al unirse a RNAm específicos y afectando su traducción o degradación. Estos pequeños ácidos nucleicos han revelado un nivel adicional de complejidad en la regulación de la actividad génica, desempeñando un papel fundamental en procesos biológicos como el desarrollo embrionario, la diferenciación celular y la respuesta a enfermedades.

Por ejemplo, los miRNA que se expresan en el tejido cerebral de mamífero presentan una regulación temporal que está relacionada directamente con momentos específicos del desarrollo del sistema nervioso central, actuando como represores de la síntesis de proteínas y regulando la formación y desarrollo de la corteza cerebral en la que un número elevado de tipos neuronales distintos a nivel morfológico y funcional se organiza en diferentes láminas para controlar de manera coordinada las funciones cerebrales. Estas neuronas son producidas durante el desarrollo embrionario y el número exacto de cada tipo neuronal se regula de manera precisa por mecanismos de proliferación, migración,

diferenciación y muerte celular. Las instrucciones de todo este mecanismo están odificadas en el DNA de cada célula y la decodificación de ello está regulada por miRNA (Lamadrid-Romero et al., 2013).

## HISTORIA

Los primeros miRNAs en ser reportados en 1998 y 2000 respectivamente, fueron llamados lin-4 y let-7 y se encontraron en el nemátodo *Caenorhabditis elegans*, lin-4 se encarga de la regulación de los diferentes estadios del desarrollo de la larva. (Lee et al., 1993) El equipo de investigación que trabajaba en la molécula, encontró cadenas de RNA contrasentido complementarias a varios sitios de el gen lin-14, esta zona resultó presente en una región de 3'UTR que había sido propuesta previamente como un sitio de regulación del gen. Se demostró posteriormente que la regulación del gen lin-14 por lin-4 reduce significativamente la cantidad de la proteína LIN-14 sin cambiar los niveles del RNAm lin-14. El modelo se completó encontrando que el RNA lin-4 se une al 3'UTR de lin-14 para causar la represión traslacional específica de lin-14 como parte de la cascada de regulación que activa la transición de la división celular de la primera etapa larvaria a la segunda (Bartel, 2004).

Durante un tiempo, esto quedó como una curiosidad científica solo aplicable al mundo de los nemátodos al cual *C. elegans* es perteneciente, pero en más tarde, se descubrió un segundo “RNA regulatorio” perteneciente al mismo organismo que, además tenía homólogos en el género *Drosophila* y, más aún, en otras 12 especies incluida la especie humana (Amy E. Pasquinelli et al., 2000). El gen let-7, codifica para un miRNA que promueve la transición del estado avanzado de larva a células adultas de una forma parecida a lin-4 (Reinhart et al., 2000; Slack et al., 2000).

Los laboratorios continuaron con la investigación de estas estructuras, reportándose muy pronto una gran cantidad de pequeños RNA, especialmente de mosca, nemátodos y humanos, que contaban con las mismas características de ser no codificantes y de alrededor 22 nucleótidos. Expresados endógenamente y procesados a partir de un bucle precursor, además estaban conservados evolutivamente. En el siguiente año se encontraron aproximadamente 20 nuevos genes en *Drosophila*, 60 en nemátodos y 30 en humanos (Lagos-quintana et al., 2001; Lau et al., 2001). La única diferencia encontrada es que no todos estaban relacionados con distintos estados del desarrollo embrionario del organismo en cuestión, sino que algunos de ellos estaban expresados en diferentes tipos de células maduras particulares también.

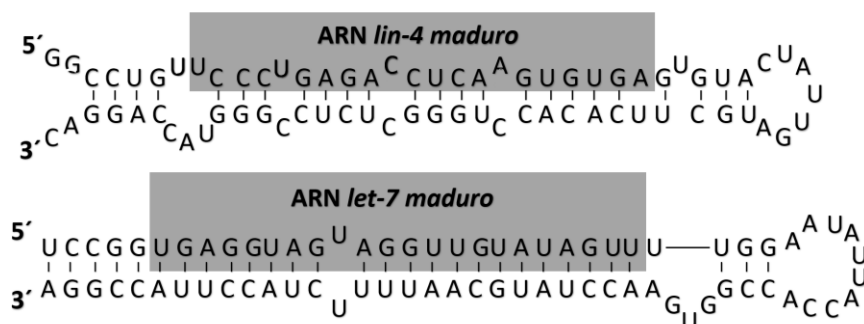


Con el paso del tiempo, algunos grupos de investigación reportaron la existencia de miRNA en todo tipo de organismos, que van desde plantas a animales, tanto peces como insectos, y encontraron, además, que éstos se conservan en muchos otros organismos, incluidos los seres humanos (Aravin et al., 2003; Dostie et al., 2003; Lagos-Quintana et al., 2001).

## Biogenesis

La biogénesis y maduración de los miRNA son procesos muy complejos y estrechamente regulados por múltiples factores celulares sensibles a los estados fisiopatológicos de las células y su entorno. Para empezar, cada una de las moléculas involucradas forman parte de este mecanismo de control para la producción de los miRNA, ver figura 2.

**Figura 2:** Bucles predichos para los miRNAs *lin-4* y *let-7*.



Se muestran en el cuadro gris las bases que se conservan en a los miRNA maduros

Los miRNA se producen a partir de genes endógenos localizados en todo el genoma humano. Se trata de moléculas de 21 a 23 nucleótidos que, inicialmente, se transcriben en el núcleo por la RNA polimerasa II como transcritos primarios relativamente largos (pri-miRNA) a partir de DNA genómico o de intrones de una proteína, más tarde son procesados para formar los miRNA maduros con el fin de que regulen la estabilidad o eficacia de la transcripción en el punto específico del ARNm para el cual fueron creados y que a su vez, regulará la diferenciación, proliferación o apoptosis celular a través de las proteínas creadas (O'Donnell et al., 2005; Rana, 2007).

Cada gen que contenga miRNA tiene la capacidad de ser codificado para al menos dos miRNA maduros que no son necesariamente complementarios, uno para cada extremo de la cadena. En el núcleo, el DNA genómico se transcribe para generar el miRNA primario denominado pri-miRNA en el cual se forma un bucle que contiene el miARN maduro que es reconocido por un complejo de enzimas, incluidas las



endorribonucleasa específica de RNA de doble cadena (Drosha) y el gen 8 de la región crítica del síndrome de DiGeorge (*DGCR8*) y escindido, formando el pre-miRNA, precursor de miRNA. Éste último consta de aproximadamente 70 nucleótidos de largo y toma la forma de un nuevo bucle de ARN el cual se transporta al citoplasma vía el receptor de exportación nuclear exportín-5 y se escinde a su vez mediante una segunda RNasa III, ribonucleasa llamada Dicer y cofactores como el activador de proteínas de la proteína quinasa R (PACT) o la proteína de unión a RNA de respuesta de activación trans (TRBP), en un dsARN corto. Mas tarde, la pareja de miRNA maduro se carga en un complejo multiproteico, el complejo de silenciamiento inducido por RNA (RISC) por la interacción con secuencias proteicas parcialmente complementarias, regiones no traducidas (UTR) 3' del RNAm blanco y una hebra de miRNA seleccionada (-5p o -3p), se une a la proteína Argonauta (AGO) la cual guía el complejo a su RNAm diana para inducir el silenciamiento inducido por miRNA, impidiendo la traslación del ARNm o degradando directamente el miRNA diana. Con ello se seleccionó una hebra generando el miARN monocatenario maduro de 19 a 23 nucleótidos aproximadamente, mientras que la otra se degrada o secuestra (Kozak, 2008; J. Liu et al., 2022).

La mayoría de los miRNA interactúan con las regiones UTR 3' de los ARNm objetivo para inhibir su expresión, pero se han descrito también interacciones de miARN con promotores de genes, 5'UTR o secuencias codificantes con resultados distintos, lo que es parte de la regulación de la molécula (O'Brien et al., 2018; Vasudevan et al., 2007; Xiao et al., 2017).

Tanto los cambios en los pri-miRNA como en los pre-miRNA son mecanismos clave que regulan la biosíntesis y maduración de miRNA específicos, y también tienen un impacto significativo en las funciones de los miRNA en sus objetivos. Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y el control epigenético de la transcripción a través de los mecanismos clásicos de acetilación y metilación de DNA/histonas, por ejemplo, representan una primera capa de regulación de los miRNA (de Sousa et al., 2019).

En unión al miRNA maduro, pueden formarse los miRNA secundarios totalmente funcionales, mencionados previamente por medio de una vía no canónica. Cada miRNA puede regular varios genes y a su vez, ser regulado por un conjunto de miRNA. También pueden generarse mirtrones generados

por empalme de pre-miRNA y miRNA generados a partir precursores de RNA pequeño nucleolar (snoRNA) (Saliminejad et al., 2019)

Un solo miRNA puede regular redes proteicas muy complejas por estar dirigido a cientos de RNAm al mismo tiempo, aspecto que puede tener varias consecuencias, por ejemplo el que varios factores, incluidos los miRNA compitan por el mismo sitio de unión en un RNAm o que las la interacción esperada entre el miRNA y su RNAm se vea afectada por las variaciones en la estequiometría de los objetivos para un miRNA específico o la localización de estos objetivos dentro de distintos compartimentos celulares (Gjorgjieva et al., 2019).

La existencia de estos diversos mecanismos sugiere que la expresión y la actividad biológica de un miRNA específico pueden estar desconectadas en un tipo de célula o tejido particular. Esto significa que las alteraciones observadas en la expresión de un miRNA no siempre reflejan su actividad funcional real. Es importante destacar que esta falta de correlación puede llevar a una interpretación errónea de la relevancia de dicho miRNA en condiciones fisiopatológicas (Pu et al., 2019) .

En otras palabras, solo porque un miRNA muestra cambios en su nivel de expresión en una enfermedad o condición determinada, no necesariamente significa que esté directamente involucrado en los procesos biológicos subyacentes o que sea el principal actor en la enfermedad. Puede haber una serie de factores adicionales que afecten la actividad del miRNA, como modificaciones post-transcripcionales, interacciones con otras moléculas o regulación a nivel de la proteína objetivo (L. Chen et al., 2019).

Por lo tanto, es fundamental considerar cuidadosamente la función biológica de un miRNA específico y no basarse únicamente en sus niveles de expresión para determinar su relevancia en condiciones fisiopatológicas. Se requiere un enfoque integral que incluya estudios funcionales y experimentos adicionales para comprender plenamente el papel y la contribución de un miRNA en un contexto biológico específico (Ha & Kim, 2014).

En relación con esto, se han creado diversas herramientas con el propósito de evaluar tanto la disponibilidad como la actividad de un miRNA específico en paralelo a su nivel de expresión. Un ejemplo de estas herramientas son las construcciones de genes informadores, que contienen múltiples elementos de respuesta a miRNA (MRE, por sus siglas en inglés) para el miRNA de interés. Estas

construcciones permiten realizar una evaluación simultánea de la biodisponibilidad y la actividad del miRNA en cuestión (Krützfeldt et al., 2006).

El que tan específica es la unión entre el complejo RISC y los RNAm depende de que tan complementarios son entre ellos. El grado de complementariedad entre estos elementos, que son llamados elementos de respuesta de miRNA (MRE) y la secuencia original es quien determina que parte del RNAm se degrada o que parte es bloqueada para que no se traduzca, indicándonos que el contexto y entorno celular en constante cambio también regulan la expresión génica de los miRNA maduros. La hebra del miRNA (hebra -5p o -3p), que podría degradarse (hebra pasajera) o incorporarse al complejo RISC (hebra guía) determina el conjunto de mRNA blanco (Bhaskaran & Mohan, 2014; Sobolewski et al., 2015).

Se ha sugerido que aproximadamente un cuarto de los genes que codifican para miRNA encontrados hasta el momento, no se transcriben de sus promotores, sino que se procesan a partir de los intrones directamente. Se ha llegado a esta conclusión ya que se ha encontrado que dichos intrones se encuentran en la misma orientación que el su correspondiente mRNA (Bartel, 2004).

Por otro lado, la mayoría de los genes que codifican para miRNA provienen de regiones del genoma que de hecho están alejadas del gen que controlan, tal es el caso de los dos primeros miRNA descubiertos. Esto denota que provienen de unidades de transcripción totalmente independientes, pero también se ha notado que los miRNA pueden ser encontrados bastante juntos entre ellos, en grupos de dos o mas que pueden o no pertenecer al grupo de control de un gen o “clusters”, es decir, pueden o no estar relacionados entre ellos. Además, aquellos que están relacionados no siempre se encuentran en el mismo cluster (Bartel, 2004).

La mayoría de los de los genes que codifican para miRNA en humanos se encuentran separados entre ellos, no en grupos, mientras que los de organismos como la *Drosophila* mas de la mitad se encuentran en clusters. Se piensa que la separación que existe entre *lin-4* y *let-7* en nemátodos como la *C. elegans* es específica de los nemátodos, esto se debe a que sus homólogos en *Drosophila* y en humanos se encuentran agrupados y se co-expresan del mismo transcripto primario (Lagos-Quintana et al., 2001).

La forma en la que los diferentes miRNA están codificados puede estar relacionada al control que ejercen sobre la expresión de las proteínas que regulan. Esto explica también la relación que existe entre

los miARN y su correspondiente mARN incluso en especies que están evolutivamente separadas como es el caso de nemátodos, moscas y humanos.

### **Interacciones**

Los miARN se unen de manera imperfecta a regiones específicas de los ARNm objetivo para regular la expresión génica pos-transcripcional, generalmente lo hacen en la región 3'-no traducible. Mediante esta unión se bloquea y por tanto, controlando la síntesis de proteínas y sus niveles al desestabilizar el ARNm y reprimir la traducción regulando genes diana, sus vías de señalamiento, así como de los procesos fisiológicos en los que están involucradas las células (Jackson & Standart, 2007).

Los microARN (miARN) exhiben capacidad para transitar entre diversos compartimentos intracelulares, como el núcleo, el citoplasma, los gránulos de estrés y las mitocondrias e incluso a líquidos corporales como suero, plasma, saliva, leche y orina. Esta capacidad se ha observado en situaciones de estrés celular, como la inanición o la hipoxia (X. Chen et al., 2012; Turunen et al., 2019). En condiciones de estrés, los miARN pueden desplazarse al núcleo y regular directamente la transcripción génica, influyendo en la producción de ARNm en primera instancia. Una vez que los miARN se generan y procesan en el núcleo, pueden translocarse hacia el citoplasma, donde interactúan con los ARNm objetivo y bloquean la síntesis de proteínas. Además, se ha descubierto que los miARN pueden dirigirse hacia gránulos de estrés, donde participan en la regulación de la estabilidad de los ARNm y la traducción selectiva durante situaciones de estrés celular (Valadi et al., 2007).

Asimismo, se ha observado que los miARN pueden ser liberados al entorno extracelular, ya sea a través de vesículas extracelulares o como miARN solubles. Estos miARN secretados pueden funcionar como factores paracrinicos, es decir, pueden ser captados por células cercanas o distantes, y así mediar la comunicación intercelular. Esta transferencia de miARN entre células puede influir en procesos biológicos clave, como la proliferación celular, la diferenciación y la respuesta inmune.

Por sus características, se ha señalado la posible utilidad de la administración de siARN/miARN como una estrategia terapéutica para el tratamiento de enfermedades. Los miARN secretados extracelularmente pueden funcionar activamente en diversos procesos en las células de origen, por ejemplo, como supresores de tumor o como parte del proceso inmunológico, lo que sugiere su potencial como biomarcadores diagnósticos de enfermedades (X. Chen et al., 2012).



Las interacciones pueden darse también entre dos miARN maduros, esto en dos contextos diferentes: en el citoplasma, se pueden producir interacciones entre dos miARN maduros, mientras que, en el núcleo, estas interacciones pueden ocurrir entre una horquilla de miARN primario y un miARN maduro. Estas interacciones nucleares tienen como resultado la prevención de la unión del microprocesador, lo que a su vez bloquea la maduración del miARN primario. Como resultado, los niveles de este miARN primario se reducen y no se silencia su ARNm objetivo (Hill & Tran, 2021).

En el citoplasma, la interacción entre las secuencias de dos miARN maduros es altamente específica y reúne a dos complejos de silenciamiento inducido por ARN unido a miARN (miRISC). Sin embargo, aún no se comprenden por completo las consecuencias funcionales de esta interacción en la actividad de miRISC.

El descubrimiento de que los miARN pueden influir en la producción de sus propias formas inmaduras resalta un nivel adicional de complejidad en la regulación de la expresión génica. Estas interacciones miARN:miARN implican que un miARN maduro puede tener la capacidad de influir en la expresión y maduración de su propia forma inmadura. Esta retroalimentación autónoma proporciona un mecanismo de control interno para ajustar la cantidad y la actividad de los miARN en la célula.

La autorregulación a través de interacciones miARN:miARN puede ser particularmente relevante en condiciones en las que se requiere un equilibrio fino en la expresión de miARN. Por ejemplo, en situaciones de estrés celular o cambios en el entorno celular, esta autorregulación podría permitir una respuesta adaptativa precisa para garantizar una homeostasis adecuada (Hill & Tran, 2021).

Estudios centrados en las interacciones miARN:miARN han demostrado que el reconocimiento y la unión de un miARN maduro a un pri-miARN impide la unión del microprocesador y evita la escisión de pri-miARN, lo que disminuye su abundancia. En análisis de cardiomiocitos murinos se encontró que la secuencia pri-miR-484 contiene un sitio de unión para miR-361 dentro de su transcripción, y que esta unión impidió la escisión de pri-miR-484 por parte de Drosha dentro del núcleo, lo que a su vez impidió la apoptosis de los cardiomiocitos (K. Wang et al., 2014).

Hablando de las interacciones en patologías, miR-21 es un regulador conocido del gen PDCD4 (Programmed Cell Death factor 4) encargado de la muerte celular programada (K. Wang et al., 2014). El sitio de reconocimiento de miR-122 dentro de la transcripción pri-miR-21 se encuentra dentro de la

región reconocida por Drosha. La unión de miR-122 a pri-miR-21 bloquea la escisión y el procesamiento mediados por Drosha, lo que en última instancia reduce la cantidad de miR-21 maduro en la célula con implicaciones significativas para el crecimiento y la proliferación celular. Se ha comprobado la promoción del desarrollo tumoral en condiciones de laboratorio: en un modelo de ratón con hepatoma, en el que la adición de miR-122 y pri-miR-21 mutante aumentó el crecimiento tumoral en comparación con pri-miR-21 de tipo salvaje. La mutación de pri-miR-21 en este caso evitó la regulación a la baja dirigida por miR-122 y aumentó los niveles generales de miR-21 para promover el desarrollo tumoral (D. Wang et al., 2018).

Otra forma de interacción directa miARN:miARN es a través del reconocimiento de secuencias complementarias dentro de dos miARN maduros como es el caso de miR-107 que se une a una secuencia complementaria dentro del miARN let-7 supresor de tumores, lo que da como resultado la supresión del let-7 maduro. El dúplex formado por estos dos miRNA maduros tiene una serie de protuberancias dentro de su estructura, de las cuales el bucle interno es vital para la interacción (P. S. Chen et al., 2011). La unión directa de dos miARN puede ayudar a la estabilización y la prevención de la degradación de miARN. El estudio de Flamand et al., demostró que los residuos de aminoácidos dentro de Argonauta 2 (AGO2) pueden permitir que los miARN se unan a objetivos no canónicos y ayudar en la cooperación de miARN (Flamand et al., 2017).

Hablando específicamente del cáncer de mama tenemos la interacción con lncRNA H19, involucrado en el desarrollo embrionario. Müller, *et al*, encontraron que los niveles de H19 estaban aumentados en el plasma de pacientes con cáncer de mama, en particular, su aumento se pudo observar en el subtipo de HER2+ con ganglios linfáticos negativos y agresivos en comparación con mujeres sanas. Aun cuando miR-675 se deriva y procesa a partir de H19, no se detectaron niveles desregulados del miRNA en la cohorte, sugiriendo que la escisión de miR-675 fuera de H19 ocurre con menos frecuencia en la población. Además, los experimentos de cultivo celular muestran que H19 estimuló la proliferación e inhibió la apoptosis en células MCF-7, mientras que miR-675 no tuvo efecto en ninguno de ambos procesos (Müller et al., 2019).

Por otro lado, lncRNA GAS5 está involucrado en la regulación epigenética de genes, proteínas y miRNAs incluidos miR-21, miR-222, miR-221-3p, miR-196a -5p y miR-378a-5p. GAS5 está regulado



a la baja en múltiples tipos de cáncer y actúa como un supresor de tumores en el cáncer de mama. Tiene la capacidad de reunir estos miARN oncogénicos para la regulación positiva de las proteínas supresoras en el cáncer de mama. A través de estas interacciones, lncRNA GAS5 puede aumentar la sensibilidad a diferentes fármacos y mejorar el tratamiento de quimioterapia de pacientes con cáncer de mama (Filippova et al., 2021).

En resumen, se producen interacciones nucleares y citoplásmicas que afectan la maduración y la actividad de los miARN. Estas interacciones desempeñan un papel importante en la regulación de la expresión génica y en el proceso de silenciamiento de los ARNm objetivo, pero todavía hay aspectos que requieren una mayor comprensión para desentrañar completamente sus implicaciones funcionales.

### **Cáncer**

El cáncer es una enfermedad caracterizada por una proliferación celular descontrolada y la capacidad invasiva de las células tumorales. La alteración de la expresión génica es una característica en el cáncer y contribuye a la adquisición de características malignas.

Los miRNA desempeñan un papel crucial en la regulación post-transcripcional de la expresión génica al unirse a los RNAm correspondientes, lo que conduce a la degradación del RNAm o la inhibición de la traducción de proteínas. En el contexto del cáncer, los miRNA pueden actuar como supresores de tumores al inhibir la expresión de genes oncogénicos o como promotores de tumores al silenciar genes supresores de tumores. Estos miRNA alterados pueden contribuir a la transformación maligna al perturbar las vías de señalización clave y promover la proliferación celular descontrolada, la invasión y la metástasis (Lin & Gregory, 2015a).

Las más recientes investigaciones apuntan a que la expresión alterada de miARN tiene como resultado la pérdida de “identidad celular”, lo que apunta a el aumento de riesgo de cáncer. Esto se explica con relativa facilidad si pensamos que los miARN tienen como función regular la producción de todo tipo de proteínas. En caso de una falla en la transcripción de miARN, las vías de señalamiento de el ARN que debe regular, se verán afectadas también y por lo tanto todos los procesos relacionados con la proteína para la cual está codificado ese ARN. Toda esta cascada de sucesos explica la pérdida o ganancia de la función original de la célula blanco. Por lo tanto, los miARN pueden influir en múltiples

etapas del proceso tumoral, desde la iniciación hasta la metástasis, y su disfunción se ha relacionado con una variedad de tipos de cáncer.

Esos datos han sido confirmados en los últimos 10 años por medio de experimentos de delección de bases, modelos en ratones transgénicos y realización de perfiles genéticos de miARN. Estas investigaciones apuntan a que los miARN están involucrados a tal grado que pueden funcionar como oncogenes o como genes supresores de tumores o en su caso, la expresión anómala de los miARN puede originarse a partir de modificaciones en los factores oncogénicos o supresores de tumores, que actúan como reguladores transcripcionales responsables de controlar la transcripción de los pri-miARN (Rossi et al., 2008).

Estos factores pueden funcionar tanto como activadores que estimulan la expresión de pri-miARN como represores que la inhiben. Los cambios en la actividad o la presencia de estos factores pueden conducir a una desregulación en la transcripción de los pri-miARN, lo que a su vez resulta en alteraciones en la expresión de los miARN correspondientes. Esta disfunción en la expresión de miARN puede tener consecuencias significativas en la regulación de los procesos celulares y contribuir al desarrollo y progresión del cáncer (Lin & Gregory, 2015b).

La expresión de miARN en el cáncer está estrechamente regulada por diversos factores. Por ejemplo, la familia de miARN miR-34 es impulsada por la proteína p53 y su expresión refleja el estado de p53 en los cánceres humanos. Los miARN miR-34a, miR-34b y miR-34c actúan como supresores del crecimiento celular, coordinándose con otros miembros de la red supresora de tumores p53 para inhibir la proliferación celular descontrolada y promover la apoptosis (Bommer et al., 2007).

Por otro lado, la protooncoproteína MYC activa la expresión de miRNA oncogénicos, como el grupo miR-17~92, en el cáncer. Estos miRNA, objetivos de MYC, promueven la progresión del cáncer al regular la expresión de genes como E2F1, trombospondina 1 (THBS1) y factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), que controlan la progresión del ciclo celular y la angiogénesis. MYC también puede contribuir a la represión generalizada de miARN supresores de tumores en el linfoma de células B (McCarthy, 2005).

Entre los cambios dados en tumores humanos esta la supresión de la familia de miARN miR-200 por lo que esta familia se ha reportado como uno de los marcadores tumorales mejor valorados para el





diagnóstico y pronóstico de cáncer (Jo et al., 2022; Klicka et al., 2022). Estos miARN se dirigen directamente a los ARNm que codifican los factores de transcripción ZEB1 y ZEB2, los cuales suprimen la expresión de genes epiteliales y promueven la transición epitelial-mesenquimatosa (EMT). ZEB1 y ZEB2, a su vez, se unen directamente a un elemento regulador en el promotor miR-200, creando un bucle de retroalimentación reguladora negativa que fomenta la EMT. Varios factores de transcripción asociados con el cáncer también regulan anormalmente la transcripción de miARN en el cáncer. En consecuencia, la desregulación transcripcional, ya sea por pérdida genética de los genes de miARN o por actividad aberrante de factores de transcripción, se revela como un mecanismo crucial en la expresión alterada de miARN en el contexto del cáncer (Maleki et al., 2019).

Un gran número de genes de miARN humanos se localizan en regiones genómicas frágiles o en sitios que son propensos a sufrir deleciones, amplificaciones o translocaciones. Estas modificaciones genómicas impactan la transcripción de los pri-miARN y la expresión de los miARN resultantes, lo que a su vez provoca una expresión anormal de los ARNm diana, alteraciones que pueden promover la aparición y la progresión del cáncer. Ejemplo de ello es el locus que incluye miR-15 y miR-16 en el cromosoma 13q14 se elimina con frecuencia en el linfoma linfocítico crónico, lo que da como resultado la pérdida o reducción de la expresión de estos dos miARN en ~70 % de los casos. Otro ejemplo de ello es una mutación puntual en el gen miR-128b (o 128-2) que bloquea el procesamiento de pri-miR-128b y reduce los niveles de miR-128b maduro, lo que lleva a la resistencia a los glucocorticoides en pacientes con células de leucemia linfoblástica aguda con la translocación de leucemia de linaje mixto (MLL)–AF4 (Calin et al., 2002, 2004; Cimmino et al., 2005; Kotani et al., 2010; L. Zhang et al., 2006). En el estudio de Fridrichova y Zmetakova se encontraron niveles significativamente reducidos de proteína ITGA2 y una mayor expresión de miR-373 en cáncer de mama. Se demostró que dos quinasas, PAK1 y la quinasa de adhesión focal (FAK), estaban directamente dirigidas por miR-7 dependiente de HoXD10, y la regulación negativa combinada de este miRNA, PAK1 y la regulación positiva de la proteína FAK se asoció con un fenotipo más invasivo. También se observó una disminución más evidente de miR-7 en pacientes con cáncer de mama metastásico y se demostró que miR221/222 son los principales reguladores de la proliferación e invasión de células de cáncer de mama (Fridrichova & Zmetakova, 2019).



Los miARN también están involucrados en procesos de control de células intra tumorales. Por ejemplo, Petri y Klinge informan que miR-182-5p es pro-metastásico; sin embargo, la sobreexpresión de miR-182-5p inhibió las propiedades agresivas invasivas de las células MDA-MB-231 *in vitro*. Del mismo modo, la sobreexpresión de miR-182-5p en células epiteliales mamarias inmortalizadas MCF-10A aumentó la E-cadherina y disminuyó la vimentina *in vitro*. Reportaron también que los miembros de la familia miR-29 tenían una mayor expresión en los tumores de mama Luminal A y B en comparación con los tumores basales (Petri & Klinge, 2020).

### **Interacciones directas y cáncer**

El hecho de que haya interacciones entre miRNA y miRNA implica que los cambios hechos por éstos pueden tener un papel importante en el desarrollo de enfermedades incluido el cáncer. Está el ejemplo del ya antes mencionado miARN let-7. El miARN maduro, que es un supresor de tumores, está controlado por miR-107. Su regulación a la baja o supresión por miR-107 contribuye a la tumorigénesis por la abundancia de sus oncogenes objetivo (K. Wang et al., 2012).

MiR-21 es otro miRNA oncogénico. Se sobreexpresa en la mayoría de las neoplasias malignas sólidas. MiR-21 está bajo inhibición mediada por miR-122 en células hepáticas no cancerosas, lo que aumenta la expresión del gen PDCD4 controlando la proliferación celular. En caso de que haya una pérdida de la regulación de miR-122, aumenta la expresión de miR-21, lo que conduce a una disminución en los niveles de PDCD4 y, por lo tanto, contribuye a un fenotipo de cáncer. Si se regula positivamente miR-21 afecta la proliferación y el tamaño de las células, y permite el crecimiento y la supervivencia continuos de las células cancerosas. La interacción específica entre miR-122 y pri-miR-21 es necesaria para mantener la homeostasis celular, evitando la sobreexpresión de miR-21 y los posibles efectos oncogénicos asociados. Esta interacción contribuye a regular el ciclo celular, asegurando una división celular adecuada y evitando el desarrollo de cambios patológicos (D. Wang et al., 2018).

### **Interacciones indirectas y cáncer**

Por otro lado, también existen las interacciones indirectas entre miARN. Estas interacciones ocurren a través de la supresión de los componentes de la ruta de biogénesis de miARN o los reguladores transcripcionales dirigidos por miARN lo que tiene consecuencias en la producción de miARN

específicos. Los reguladores transcripcionales dirigidos pueden incluir factores de transcripción, ADN metiltransferasas y represores (Hill & Tran, 2021).

Una de esas vías de interacción miARN:miARN es el control de la transcripción lo que tiene impacto en la producción de miARN. Un miARN puede modular la expresión de otro miARN controlando su transcripción o vías reguladoras como parte de una red reguladora de genes. Para ello, los miRNA se dirigen a los 3'UTR de los mRNA que codifican los reguladores transcripcionales, como los factores de transcripción y metilación, para inducir cambios en su expresión. En consecuencia, esta interacción miRNA:miRNA es causada por un control transcripcional secundario, en lugar de una interacción directa (Song et al., 2015).

Un estudio reciente en células de cáncer de pulmón encontró que el supresor de tumores miR-660-5p controla la expresión de miR-486-5p a través del gen *MDM2* (por sus siglas en inglés: Murine Double Minute 2), el cual codifica a la proteína ubiquitina ligasa E3, y p53 (*TP53*). Esta red demuestra el impacto más amplio de la modulación miRNA:miRNA a través de su control de la regulación transcripcional de la siguiente manera: miR-660 silencia su objetivo directo *MDM2*, lo que en consecuencia da como resultado un aumento en p53. Debido a que p53 es un factor de transcripción involucrado en la biogénesis de miARN y es un potente supresor de tumores, su activación tras el silenciamiento de *MDM2* inicia la transcripción de miR-486-5p, miR-29 y la familia miR-34 (Borzi et al., 2017).

Se realizó un estudio en el cáncer de ovario epitelial que demostró la capacidad del miARN-98-5p para regular la expresión del miARN-152 mediante la interacción indirecta con la transcripción del ARNm de Dicer. Este hallazgo revela que los miARN pueden influir en la expresión de los componentes implicados en la ruta de biogénesis de miARN, lo cual a su vez afecta la producción de varios miARN y puede tener un impacto en la abundancia global de miARN en el sistema celular estudiado. Es importante destacar que, debido a la participación de Dicer en esta vía, es probable que los niveles de expresión de la mayoría de los miARN en este sistema se vean afectados. Por lo tanto, esta forma de regulación no se limita exclusivamente al miARN-152, ya que el estudio demostró que los niveles de miARN-152 cambian tanto en respuesta a la sobreexpresión del miARN-98 como a la disminución de



Dicer. Esto tiene implicaciones sobre la morfología y las características resistentes a la terapia de las células cancerosas en el cáncer de ovario epitelial (Y. Wang et al., 2018).

En el cáncer de ovario, se observaron niveles altos de miR-98 junto con niveles bajos de miR-152, lo que da como resultado la regulación positiva del gen de reparación del ADN RAD51, lo que promueve la resistencia a la quimioterapia. Los modelos in vivo en ratones mostraron que los tumores tratados con miR-152 y cisplatino eran significativamente más pequeños y mostraban una menor proliferación celular en comparación con los que se trataron con miR-152 o cisplatino solo (Y. Wang et al., 2018).

Se ha descubierto que el miARN oncogénico miR-21 participa en diversas interacciones miARN:miARN, contribuyendo a la perpetuación de cambios tumorigénicos mediante su regulación indirecta de la expresión de miR-145 en el cáncer de colon. El aumento de miR-21 desencadena la señalización de K-Ras, activando el factor de transcripción conocido como Ras-responsive element binding protein (*RREBP*, *RREB1*), el cual, a su vez, inhibe la transcripción de miR-145. Como resultado, el incremento en los niveles de miR-21 en el cáncer provoca una reducción en la expresión de miR-145, intensificando los cambios oncogénicos.

### **Otras interacciones**

Se han encontrado también lo que se consideran interacciones globales entre miARN:miARN, o sinergismo. Se refiere a un “regulador maestro”, un miARN que tiene influencia sobre la mayoría de los miARN del sistema celular. Cualquier cambio en la expresión del regulador maestro alteraría también el funcionamiento de los miARN de su red. En el caso de reguladores transcripcionales trabaja de la misma forma: los miARN que se dirigen a los reguladores transcripcionales pueden alterar la actividad transcripcional de los miARN que tienen una función similar para ayudar en una respuesta coordinada (Ooi et al., 2017).

El descubrimiento y la comprensión de estas interacciones globales entre miARN:miARN y su influencia en el sistema celular nos brindan información valiosa sobre los mecanismos subyacentes en la regulación génica y las respuestas celulares coordinadas. Estos hallazgos también sugieren nuevas oportunidades para el desarrollo de enfoques terapéuticos que puedan modular estas interacciones y así influir en la expresión génica de manera específica y controlada.



Es importante destacar que, aunque las investigaciones en el campo de las interacciones globales miRNA:miRNA y su relevancia en el cáncer son aún limitadas, se están realizando esfuerzos significativos para comprender mejor estos procesos en el contexto del cáncer. Los avances en la tecnología y las técnicas de secuenciación de próxima generación están permitiendo una exploración más exhaustiva de los perfiles de expresión de miARN y las redes de regulación génica asociadas en diferentes tipos de cáncer. Estos estudios están arrojando luz sobre los mecanismos moleculares subyacentes y están abriendo nuevas oportunidades para el desarrollo de terapias dirigidas a través de la manipulación de las interacciones miRNA:miRNA. A medida que se profundiza en nuestra comprensión de estos complejos procesos, se espera que se acelere la investigación en este campo prometedor para lograr avances significativos en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer.

### **miRNA y la progresión del cáncer**

La desregulación de los miRNA también puede vincularse a alteraciones en los genes que gobiernan la progresión del cáncer. Por ejemplo, durante el inicio y progresión del cáncer gástrico, la expresión de miR-1269 aumenta, lo que promueve la proliferación de células cancerosas, así como la transición G1-S del ciclo celular y suprime la apoptosis celular mediante la regulación de la vía de señalización de AKT y Bax/Bcl-2. Además, la sobre expresión de miR-1269 reduce la expresión de RASSF9, gen que codifica a una proteína involucrada en la regulación de la homeostasis epidérmica y la inhibición de miR-1269 incrementa la expresión de RASSF9 (W. L. Liu et al., 2019).

En pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas (OSCC), se ha observado una regulación a la baja del miR-9. Esta disminución en la expresión de miR-9 ha demostrado inducir una detención del ciclo celular en la fase G0/G1. Por otro lado, se ha observado que la introducción de miR-9 en células OSCC imita de manera significativa la detención de la proliferación celular, logrando suprimir la actividad de la quinasa dependiente de ciclina 6 (CDK6) y la ciclina D1 (Shang et al., 2018). Varios miARN pueden participar en la muerte celular programada, especialmente en la apoptosis de las células cancerosas. Se ha informado ampliamente que la pérdida de la regulación adecuada de p53 en las células cancerosas tiene como consecuencia la supresión de la apoptosis, un proceso clave para la eliminación de células dañadas o cancerosas. En el contexto del mieloma múltiple, se ha observado una disminución en la expresión de miR-192, miR-194 y miR-215. Esta baja expresión de estos miRNAs

se ha asociado con la desregulación de p53 y puede contribuir a la resistencia de las células cancerosas a la apoptosis en el mieloma múltiple.

En un estudio sobre sarcoma de tejidos blandos y cáncer de mama, se ha demostrado que la diversificación de p53 está mediada por varios miARN. Estos miRNA desempeñan un papel crucial en la regulación de la actividad de p53 y en la generación de su diversidad funcional. A través de la interacción con p53, estos miRNA contribuyen a la plasticidad y heterogeneidad de los tumores, lo que puede tener implicaciones importantes en la progresión de la enfermedad y en la respuesta a la terapia. Estos hallazgos resaltan la complejidad de la red de regulación de p53 y su interacción con los miRNA en la patología del cáncer (Deng et al., 2019).

En relación con miRNA de virus de Epstein-Barr viral, se ha sugerido su participación en los mecanismos de desarrollo y progresión de cáncer de nasofaringe y en el cáncer gástrico, por su papel como moduladores de la actividad de p53. El estudio de estas interacciones entre los miARN del EBV y p53 ofrece perspectivas prometedoras para comprender mejor la patogénesis y buscar estrategias terapéuticas específicas para estas enfermedades (X. Zheng et al., 2018).

Por otro lado, se encontró que FasL es el objetivo directo de miR-21-5p, y la expresión de su RNA y proteína puede verse influenciada negativamente por la regulación positiva de miR-21-5p en las células de carcinoma hepatocelular (S. Chen et al., 2019). MiR-205 y miR-338-3p pueden frenar la apoptosis de las células de cáncer de próstata al dirigirse a uno de sus genes de inhibición, el linfoma de células B tipo 2. En la vía apoptótica extrínseca, los miARN pueden inhibir elementos fundamentales como el ligando Fas (FasL) (X. Zhang et al., 2019).

Además, miARN como miR-210 y miR-519c están implicados en el control de la angiogénesis tumoral en condiciones hipóxicas mediante la modulación del factor 1 $\alpha$  inducible por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (Omar et al., 2019).

Los estudios resaltados anteriormente, han demostrado de manera consistente que los miRNA desempeñan un papel fundamental en la progresión tumoral. Estos pequeños RNA están involucrados en una amplia variedad de procesos clave para el desarrollo y crecimiento del cáncer, como la regulación del ciclo celular, la proliferación celular, la apoptosis, la angiogénesis, la transición epitelial-mesenquimal (EMT) y la invasión tumoral. Su participación en estas funciones críticas refleja la



complejidad de la red reguladora en los diferentes tipos de cáncer. Los miRNA actúan como reguladores maestros y su disfunción puede tener efectos significativos en la fisiología celular, contribuyendo a la progresión y agresividad de los cánceres. La comprensión de las funciones específicas de los miARN en la red reguladora del cáncer es esencial para el desarrollo de enfoques terapéuticos más efectivos y estrategias de diagnóstico mejoradas en la lucha contra esta enfermedad devastadora.

### **MiRNA y cáncer de mama**

Alrededor del 5 al 10% de los cánceres de mama son de origen hereditario y se deben a mutaciones en genes relacionados con la reparación del daño del ADN, como BRCA1, BRCA2, PTEN, CHEK2, ATM y PALB2. El otro lado de la moneda es el 85 al 90% de los casos de cáncer de mama, casos se consideran esporádicos y están relacionados con el estilo de vida y las condiciones de la paciente, como la obesidad, la menopausia tardía y el consumo de alcohol, entre otros (Anand et al., 2008).

Un número creciente de evidencia sugiere que la expresión anormal de miRNAs puede ser de utilidad clínica en padecimientos difíciles de tratar como es el caso del cáncer de mama triple negativo, que carece tanto de marcadores predictivos como de posibles objetivos terapéuticos (Piasecka et al., 2018). Los miRNAs pueden clasificarse en dos categorías: miRNAs oncogénicos (que también han sido llamados oncomiRs) y miRNAs supresores. Algunos de estos miRNAs aparecen en la tabla 2. La propia proteína DICER, la cual es un actor principal en la maduración de los miARN es un supresor de tumores en cáncer de mama (Hata & Kashima, 2016).

miR-191/425, en el cromosoma 3p21.31 en tumores de mama está relacionada con baja supervivencia. El trabajo de Zhang X. et al, demostró que grupo miR-191/425 se une a la región 3' no traducida de la transcripción de DICER1 y reprime postranscripcionalmente la expresión de DICER1, lo que afecta la biogénesis global de miARN promoviendo, por un lado, el crecimiento, la invasión y la metástasis de tumores de mama in vivo. Por otro lado, la expresión forzada de miR-191 o miR-425 estimuló la proliferación, supervivencia, migración e invasión de las células de cáncer de mama, mientras que la inhibición de miR-191 o miR-425 suprimió estos comportamientos oncogénicos de las células de cáncer de mama, de una manera dependiente de la regulación a la baja de DICER1 mediada por miR-191/425.

**Tabla 2:** Ejemplos de miARN que funcionan como oncogenes y como genes supresores de tumores



<b>miARN</b>	<b>Función biológica</b>	<b>Clasificación</b>
<b>miR-21</b>	Promueve la proliferación y la invasión en células de cáncer de mama triple negativo	Oncogénico
<b>miR-25-3p</b>	Promueve la proliferación de células in vitro y el crecimiento tumoral in vivo	Oncogénico
<b>miR-93</b>	Promueve la proliferación, la invasión y la metástasis	Oncogénico
<b>miR-455-3p</b>	Mejora las capacidades de proliferación, invasión y migración celular en líneas celulares de cáncer de mama triple negativo	Oncogénico
<b>miR-29c</b>	Inhibe la proliferación y formación de colonias	Supresor de tumor
<b>miR-30a-5p</b>	Suprime la proliferación, migración e invasión; modula la adhesión celular	Supresor de tumor
<b>miR-34<sup>a</sup></b>	Inhibe la proliferación e invasión, promueve la sensibilidad al desatinib	Supresor de tumor
<b>miR-101</b>	Inhibe el crecimiento; induce la apoptosis in vitro, suprime tumorigénesis in vivo, aumenta la sensibilidad al paclitaxel.	Supresor de tumor

#### Con información de (Xu et al., 2020)

Los miARNs y sus perfiles de expresión, no solo se han visto relacionados con tumores primarios de cáncer de mama, sino también con metástasis proporcionando información sobre los procesos de iniciación, progresión y mantenimiento del cáncer de mama. Los principales órganos afectados son hueso, pulmones, cerebro e hígado, pero también pueden encontrarse en otros sitios. (Jordan-Alejandre et al., 2023).

Se ha demostrado que la restauración de la expresión de miRNA individual que se ha observado perdido en modelos de cáncer de mama (como miR-31, miR-126 o miR-335) puede suprimir las metástasis in vivo. Además, se ha sugerido que las células madre del cáncer pueden influir en la metástasis lo que contribuiría aún más a cualquier perfil de miRNA de cáncer de mama (McGuire et al., 2015).

El hueso, uno de los sitios comunes de metástasis en el cáncer de mama, especialmente en los subtipos luminal A y B y HER2, con una prevalencia de hasta el 50%. Se ha observado una sobreexpresión de la sialoproteína de unión a integrina de la matriz ósea (IBSP) y miR-19a exosomal en pacientes con cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos y metástasis óseas. Además, se ha descubierto



que miR-19a promueve la función de IBSP en el hueso, facilitando la formación de osteoclastos y creando un entorno favorable para la colonización ósea (Wu et al., 2021).

Otro miRNA involucrado en metástasis ósea es miR-214-3p derivado de osteoclastos. El nivel de expresión de miR-214-3p en muestras de fracturas óseas patológicas de pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas es mayor que el de pacientes con cáncer de mama sin metástasis óseas osteolíticas e incluso más elevado en comparación con los niveles de miR-214-3p en muestras de fracturas óseas de pacientes libres de cáncer.

Por otro lado, los niveles de expresión de miR-218-5p aumentan en las muestras de pacientes con metástasis óseas en comparación con los controles óseos sanos y los tumores de mama primarios. La sobreexpresión de miR-218-5p en células MDA-MB-231 aumenta la proliferación celular in vitro, mientras que la regulación negativa de miR-218-5p da como resultado una proliferación reducida de células MDA-MB-231 in vitro y reduce el crecimiento tumoral y de osteoclastos.

Por otro lado, la incidencia de metástasis pulmonares oscila entre el 12 y el 27%. Estudios que examinan los mecanismos moleculares de la metástasis han encontrado que los miRNA son de gran importancia. Por ejemplo, se ha encontrado la importancia de ocho miRNA (miR-663, miR-210, miR-1, miR-301a, miR-135b, miR-451, miR-30a y miR-199a-5p) que pueden predecir la metástasis en el pulmón en pacientes con este cáncer. Mediante una predicción de metástasis pulmonar utilizando las bases de datos METABRIC y TCGA se evalúan los tratamientos a elegir. Apoyándose en este modelo, los médicos y otros profesionales pueden evaluar el riesgo de metástasis pulmonar en pacientes, optimizando el régimen terapéutico (L. Zhang et al., 2021).

El cerebro es un órgano particularmente sensible. Cualquier malfuncionamiento conlleva terribles consecuencias en la vida del paciente por lo que la metástasis a este tiene la peor prognosis, peor aún en pacientes triple negativos y HER2+, quienes tienen una supervivencia de 4 a 14 meses. En el caso de las investigaciones acerca de las metástasis a cerebro, la tendencia no es la de hacer paneles de diagnóstico sino más bien enfocarse a un solo miARN. En un análisis tanto in vivo como in vitro se encontró la utilidad de miR-10b como biomarcador potencial de metástasis en el cerebro en pacientes con cáncer de mama. In vivo se observó una mayor expresión en tejidos tumorales primarios de los pacientes,

mientras que in vitro se demostró que miR-10b estimula la capacidad invasiva de las células (Ahmad et al., 2014).

El cuarto órgano con más metástasis es el hígado con una incidencia del 15 al 17%. Los trabajos sobre la relación de miARNs y este tipo de metástasis apenas van comenzando, pero se ha encontrado que modelos de xenoinjerto tumoral derivado de pacientes con cáncer de mama implantados en ratón son muy útiles. En este contexto se ha observado que miR-25, miR-93, y miR-106b son mucho más bajos en las células cancerosas humanas CD44+ con metástasis en el hígado que aquellos en el sitio primario. Además, la sobreexpresión de miR-93 suprimió la capacidad invasiva y de formación del organoide 3D de las células de cáncer de mama in vitro y suprimió significativamente su capacidad metastásica en el hígado in vivo. Por otro lado, su interacción con el gen WASF3 sugieren que miR-93 funciona como un supresor de metástasis al suprimir tanto la capacidad de invasión como las propiedades de células madre cancerosas en los cánceres de mama (Shibuya et al., 2020).

Hablando de estudios de marcadores emergentes podemos mencionar a Zheng *et. Al*, cuyos resultados del análisis diferencial, obtuvieron un total de diez miRNAs diferentes de interés en el cáncer de mama: hsa-miR-148a-3p, hsa-miR-223-3p, hsa-miR-331-3p, hsa-miR-181a-5p, hsa-miR-181b-5p, hsa-miR-181c-5p, hsa-miR-181d-5p, hsa-miR-200a-5p, hsa-miR-141-3p y hsa-miR-425-5p. Estos miARN se expresaron de manera anormal en los tejidos de cáncer de mama en comparación con los tejidos normales. Los resultados mostraron que estos miARN están relacionados con la necroptosis, una forma de muerte celular programada que tiene un papel esencial en la metástasis de cáncer de mama. Además, el miRNA hsa-miR-331-3p, que se asoció con un mejor pronóstico para predecir genes diana, con 23 genes diana. El miR-186-5p y miR-548c-3p promueven la migración e invasión celular afectando las tasas de supervivencia de los pacientes con triple negativo. Para has-miR-331-3p, SNHG20 conduce a la activación de HER2 en tumores al interactuar con él, mejorando la invasión y migración de células tumorales (L. Zheng et al., 2022).

### **miRNA en el diagnóstico de cáncer de mama**

En los últimos años, ha habido un creciente interés en el estudio de los microRNA (miRNA) como potenciales biomarcadores en el diagnóstico y pronóstico del cáncer de mama. Su presencia en el plasma y otros fluidos corporales, así como su estabilidad y capacidad para reflejar los cambios moleculares en



las células cancerosas, los convierten en candidatos prometedores para el desarrollo de pruebas no invasivas y precisas para la detección temprana y el seguimiento del cáncer de mama. En este sentido, numerosos estudios han investigado la expresión y el perfil de miRNA específicos en muestras de pacientes con este tipo de cáncer lo que ha llevado a avances significativos en el campo del diagnóstico y la estratificación de esta enfermedad.

Un ejemplo es el estudio de cuatro fases de casos y controles realizado por Li et. Al en 2019. En él se evaluó la expresión de miARN en muestras de plasma. Se identificaron cinco miRNAs (let-7b-5p, miR-122-5p, miR-146b-5p, miR-210-3p y miR-215-5p) cuyos niveles difirieron significativamente entre los pacientes con cáncer de mama y los controles normales, construyéndose con ello un panel de 5 miRNAs en plasma con alta sensibilidad y especificidad para detectar el cáncer de mama (Li et al., 2019).

Del mismo modo, un estudio realizado en mujeres iraníes informó sobre el uso de miR-9 y miR-34a como biomarcadores diagnósticos en el cáncer de mama, demostrando niveles de expresión de miR-9 y miR-34a estaban significativamente regulados a la baja en los tejidos tumorales en comparación con los tejidos sanos, especialmente en pacientes con un tamaño de tumor mayor a 5 cm para miR-9 y en pacientes en etapas más avanzadas (III y IV) en los niveles de expresión de miR-34<sup>a</sup>. Estos datos podrían usarse en la detección de tumores e incluso en la etapificación de muestras de tumores de cáncer de mama (Orangi & Motovali-Bashi, 2019).

El equipo de Zhang et. Al. creó un panel capaz de diferenciar a los pacientes con cáncer de mama de aquellos sin el padecimiento. Utilizando miR-26b-5p, miR-106b-5p, miR-142-3p, miR-142-5p, miR-185-5p, y miR-362-5p como blancos de análisis. El análisis bioinformático mostró que estos miARN están involucrados en varias vías relacionadas con el cáncer incluyendo la vía de señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno, la vía de señalización del factor nuclear kappa B y la vía de señalización del factor de crecimiento transformante beta. Además, se encontró que la sobre expresión de estos seis miARN está relacionada con una mala prognosis al padecimiento (K. Zhang et al., 2021). Por otro lado, un estudio en suero de pacientes con cáncer de mama, pacientes con padecimientos benignos e individuos sanos, se investigó el papel diagnóstico de miRNA-17-5p, miR-155 y miRNA-222. Se encontró que niveles medios de los marcadores investigados estaban relacionados con un aumento significativo en el cáncer de mama primario seguido de los grupos de mama benigna y control.



Hubo también una relación clínica entre los miARN investigados y las etapas clínicas, así como la clasificación histológica, mientras que solo miRNA-17-5p mostró una relación significativa con los receptores hormonales. Al comparar los miARN investigados con marcadores tumorales usados actualmente, la sensibilidad para el diagnóstico de cáncer de mama de los miARN fue superior, especialmente en etapas tempranas y en pacientes con cáncer de mama de bajo grado. Concluyendo que la detección de los niveles de expresión de miRNA-17-5p, miR-155 y miRNA-222 en muestras de suero es un prometedor marcador molecular significativo para el diagnóstico temprano del cáncer de mama (Swellam et al., 2019).

En resumen, los microARN (miARN) se proponen como biomarcadores prometedores en el diagnóstico y pronóstico del cáncer de mama (Ho et al., 2022). Su presencia en fluidos corporales y su capacidad para reflejar los cambios moleculares en las células cancerosas los convierten en candidatos ideales para pruebas no invasivas de detección temprana y seguimiento de la enfermedad. Estudios han identificado miARN específicos que pueden diferenciar a los pacientes con cáncer de mama de los controles normales, lo que ha llevado a avances significativos en el campo del diagnóstico y estratificación del cáncer de mama. Además, se ha demostrado la utilidad de paneles de miARN en la detección y pronóstico del cáncer de mama, y se ha observado su relación con la expresión de receptores hormonales y etapas clínicas. En el futuro, se espera que el estudio de miARN en el cáncer de mama siga evolucionando y brinde nuevas perspectivas en la lucha contra esta enfermedad.

### **MiRNA como blanco terapéutico del cáncer de mama**

En la actualidad, el diagnóstico preciso del cáncer sigue siendo un proceso desafiante. Se utilizan varias técnicas de diagnóstico por imágenes, como radiografías, ultrasonidos y resonancias magnéticas, que son relativamente no invasivas. Sin embargo, para obtener un diagnóstico definitivo, todavía se requiere la realización de biopsias. A pesar de este enfoque, existen limitaciones significativas, como una alta tasa de resultados falsos positivos o negativos, especialmente debido a la variabilidad en la densidad del tejido, lo que aumenta la probabilidad de ocultar la presencia de cáncer subyacente. Esta falta de precisión en el diagnóstico plantea desafíos para los médicos y destaca la necesidad de seguir investigando y desarrollando enfoques más efectivos y confiables para la detección y el diagnóstico temprano.



Actualmente, las subpoblaciones heterogéneas de células madre de cáncer de mama específicas de células cancerosas invasivas han sido caracterizadas, encontrándose que son capaces de autorrenovarse, diferenciarse, realizar tumorigénesis y quimiorresistencia, todos ellos aspectos esenciales para la progresión del cáncer de mama, su recaída, metástasis y mal pronóstico. Las células normales, por el contrario, inician los múltiples cambios en la expresión génica involucrados en las vías asociadas a la invasión como resultado de varios mecanismos, incluida la biogénesis anormal de miARN (Fan et al., 2017).

Un número creciente de estudios ha encontrado que varios tipos de RNAnc se pueden usar como biomarcadores, incluidos tRNA, rRNA, piwi-RNA y miRNA. La última versión de la base de datos de miRNA (miRBase) ha catalogado 434 miRNA tan solo en *Caenorhabditis elegans*, 466 en *Drosophila melanogaster* y 2588 en humanos (Ha & Kim, 2014). Estos datos revelan la complejidad y la importancia de los miRNA en la regulación génica y sugieren su relevancia como biomarcadores en la investigación y diagnóstico de enfermedades como el cáncer, enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares, entre otras.

La expresión aberrante de miRNA en el cáncer ha llevado al desarrollo de enfoques de detección y diagnóstico basados en perfiles de expresión de miARN. Estos perfiles pueden servir como biomarcadores para la detección temprana, el pronóstico y la predicción de la respuesta al tratamiento. Además, los miARN también han surgido como una nueva clase de objetivos terapéuticos prometedores específicamente en esta enfermedad.

En 2002, se demostró la delección y baja expresión de miR-15 y miR-16 en la leucemia linfocítica crónica, sugiriendo en primer lugar el papel de los miARN en la progresión de los cánceres lo que ha llevado a investigar estrategias de terapia génica basadas en miARN, incluida la administración de miARN sintéticos para restaurar la función supresora de tumores o la inhibición de miARN oncogénicos para bloquear la proliferación celular maligna. Se han relacionado miARN a prácticamente todos los procesos relacionados con el cáncer (Cimmino et al., 2005).

Algunos otros hallazgos pueden proporcionar nuevas estrategias de tratamiento prometedoras en la terapia del cáncer. Se ha encontrado que el miR-145 dirigido a la desintegrina A y la metaloproteinasas 17 (ADAM17) podría inhibir dicho proceso en las células de cáncer de hígado. Otro estudio sobre el

carcinoma hepatocelular (HCC) mostró que la sobreexpresión de miR-487a ocurrió en pacientes con mal pronóstico, lo que aumenta la proliferación celular mediante la señalización de AKT inducida por la subunidad reguladora 1 de la fosfoinositida-3-quinasa (PIK3R1).

Dada la conexión entre los miARN y el desarrollo de resistencia a la quimioterapia. Se han llevado a cabo estudios de PCR, secuenciación o microarreglos. En el estudio de Decker et al., se desarrolló un sistema para el monitoreo a gran escala de la actividad dinámica de los miARN y se aplicó para identificar la contribución de la actividad de los miARN en el desarrollo de resistencia al trastuzumab en un modelo de células de cáncer de mama HER2+ (Decker et al., 2018).

Tras el tratamiento con el trastuzumab, se observaron alteraciones significativas en la actividad de 11 miARN en las células BT474 y en 20 miARN en la línea celular BT474R resistentes al trastuzumab, se identificó al miR-21 como un factor clave en la respuesta a ese quimioterapéutico. Los resultados indicaron que la disminución de la actividad de miR-21 se asociaba con la resistencia, lo cual se confirmó en una tercera línea celular de cáncer de mama HER2+, SKBR3. Las mediciones y análisis de la actividad dinámica de los miARN proporcionaron un sistema para identificar nuevos posibles blancos terapéuticos en los cánceres resistentes al tratamiento (Decker et al., 2018).

El objetivo de otros estudios es mas bien analizar la respuesta a regímenes terapéuticos como lo es la quimioterapia neoadyuvante, esto lo logran mediante la correlación entre la expresión de miARN con la respuesta a la quimioterapia contra el cáncer de mama. Por ejemplo, se ha informado que el aumento de la expresión de miR-23a-3p, miR-200c-3p, miR-214-3p y la reducción de la expresión de miR-451a y miR-638 se correlacionan con la quimiorresistencia (Xing et al., 2021).

Varios estudios recientes correlacionan los perfiles de expresión de miARN con la respuesta a quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama: Xing et al. informaron que el aumento de la expresión de miR-23a-3p, miR-200c-3p, miR-214-3p y la reducción de la expresión de miR-451a y miR-638 se correlacionaron con la quimiorresistencia, los estudios de investigación traslacional han correlacionado recientemente la expresión disminuida de miR-18a, miR-1207-5p y miR- 5195-3p son predictores de resistencia a paclitaxel o docetaxel en cáncer de mama triple negativo.

Además, Wu *et al.* identificó que la sobreexpresión de miR-620 facilita la resistencia tumoral a las quimioterapias basadas en gemcitabina en cancer de mama triple negativo a través de la regulación

negativa de la expresión de dCMP desaminasa. Se ha demostrado que MiR-24 induce quimiorresistencia en el cáncer de mama temprano al obstaculizar la apoptosis inducida por quimioterapia y aumentar la resistencia celular a la hipoxia a través de la vía del factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1).

Por otro lado, miR-155 ha sido implicado en varios estudios como un jugador en la resistencia a los medicamentos y la promoción del cáncer a través de la regulación de la señalización de FOXO3a, interrumpiendo el TGF-*beta*, facilitando la transición epitelio-mesenquimatoso e induciendo la resistencia a los medicamentos a través de la señalización de RhoA así como el miR-221 promueve la resistencia del cáncer de mama a la adriamicina a través de la modulación de la vía de señalización PTEN/Akt/mTOR en 25 muestras de cáncer de mama.

Finalmente, debemos subrayar la existencia de estudios que ayudan a discriminar entre los pacientes con buen pronóstico de los de mal pronóstico. Tal es el caso del estudio de Baoquan Liu y colaboradores, que usaron el análisis de la expresión de miR-21 después de 2 ciclos de quimioterapia, encontrando que los cambios de la expresión de miARN están correlacionados significativamente con la respuesta y la supervivencia del paciente. Además, los pacientes con ser-miR-21 disminuida desde el inicio al final del segundo ciclo de quimioterapia tuvieron mejor supervivencia y supervivencia libre de la enfermedad (B. Liu et al., 2019).

Otro ejemplo es el de Farré et. Al. que proporciona nueva evidencia de miRNAs y genes que podrían usarse en el estudio de la agresividad y el pronóstico de cáncer de mama. Se descubrió que tanto hsa-miR-21-5p como miR-106b-5p están regulados al alza en tejido de cáncer de mama en ratones y muestras humanas. En consecuencia, ocho genes diana de miARN (*GAB1*, *GNG12*, *HBPI*, *MEF2A*, *PAFAH1B1*, *PPP1R3B*, *RPS6KA3* y *SESNI*) se regularon a la baja en comparación con el tejido normal adyacente en los pacientes. Además, hsa-miR-106b-5p es un miembro del grupo 106b-25 se encontró amplificado o sobreexpresado en varios tumores, incluido el de cáncer de mama, pudiendo predecir la presencia de metástasis. Se encontró que los pacientes que tenían una mayor expresión de hsa-miR-21 y miR-106b tenían menor supervivencia y peor pronóstico. En conjunto, estos resultados proponen hsa-miR-21-5p y miR-106b-5p como nuevos biomarcadores para el pronóstico de cáncer de mama (Farré et al., 2021).



## CONCLUSIÓN

El descubrimiento de los miRNA ha revelado un nuevo nivel de complejidad en la regulación génica. Se ha demostrado que los miRNA están involucrados en una amplia variedad de procesos biológicos, como el desarrollo embrionario, la diferenciación celular, la respuesta inmunitaria y la progresión de enfermedades incluido el cáncer. Estas moléculas pueden actuar como interruptores finamente sintonizados, ajustando la expresión génica en respuesta a señales ambientales o desequilibrios en el organismo.

Los microRNA (miRNA) presentan un gran potencial en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer. Su papel en la regulación génica y su participación en procesos clave del cáncer los convierten en biomarcadores prometedores. La expresión aberrante de algunos miRNA se ha asociado con la resistencia a la quimioterapia y la progresión de diferentes tipos de cáncer. El monitoreo de la actividad dinámica de los miRNA ha revelado cambios significativos en respuesta a tratamientos, como el trastuzumab, y ha identificado miRNA específicos como factores clave en la respuesta terapéutica. Además, el análisis de la expresión de miARN puede predecir la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y la supervivencia del paciente. Estos hallazgos respaldan la importancia de los miRNA como objetivos terapéuticos y como herramientas para mejorar la precisión del diagnóstico y el diseño de estrategias de tratamiento personalizadas en el cáncer.

Los estudios realizados al respecto brindan información valiosa sobre los mecanismos moleculares subyacentes y pueden ayudar a identificar nuevos objetivos terapéuticos. A medida que se realizan más investigaciones, se espera que los miRNA desempeñen un papel cada vez más relevante en la lucha contra el cáncer y contribuyan a mejorar los resultados clínicos en los pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Ahmad, A., Sethi, S., Chen, W., Ali-fehmi, R., Mittal, S., & Sarkar, F. H. (2014). Up-regulation of microRNA-10b is associated with the development of breast cancer brain metastasis. *American Journal of Translational Research*, 6(4), 384–390.
- Amy E. Pasquinelli, Brenda J. Reinhart, Frank Slack, Mark Q. Martindale, Mitzi I. Kurodak, Betsy Maller, David C. Hayward, Eldon E. Ball, Bernard Degnan, Peter Müller, Jürg Spring, Ashok Srinivasan, Mark Fishman, John Finnerty, Joseph Corbo, Michael Levine, Patrick Leahy, Eric





- Davidson, & Gary Ruvkun. (2000). Conservation of the sequence and temporal expression of let-7 heterochronic regulatory RNA. *Nature*, 408(6808), 86–89. [www.nature.com](http://www.nature.com)
- Anand, P., Kunnumakara, A. B., Sundaram, C., Harikumar, K. B., Tharakan, S. T., Lai, O. S., Sung, B., & Aggarwal, B. B. (2008). Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharmaceutical Research*, 25(9), 2097–2116.  
<https://doi.org/10.1007/s11095-008-9661-9>
- Aravin, A. A., Lagos-Quintana, M., Yalcin, A., Zavolan, M., Marks, D., Snyder, B., Gaasterland, T., Meyer, J., & Tuschl, T. (2003). The small RNA profile during *Drosophila melanogaster* development. *Developmental Cell*, 5(2), 337–350.  
[https://doi.org/10.1016/S1534-5807\(03\)00228-4](https://doi.org/10.1016/S1534-5807(03)00228-4)
- Bartel, D. P. (2004). MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell*, 116(2), 281–297.  
[https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00045-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00045-5)
- Bhaskaran, M., & Mohan, M. (2014). MicroRNAs: History, Biogenesis, and Their Evolving Role in Animal Development and Disease. *Veterinary Pathology*, 51(4), 759–774.  
<https://doi.org/10.1177/0300985813502820>
- Bommer, G. T., Gerin, I., Feng, Y., Kaczorowski, A. J., Kuick, R., Love, R. E., Zhai, Y., Giordano, T. J., Qin, Z. S., Moore, B. B., MacDougald, O. A., Cho, K. R., & Fearon, E. R. (2007). p53-Mediated Activation of miRNA34 Candidate Tumor-Suppressor Genes. *Current Biology*, 17(15), 1298–1307.  
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.06.068>
- Borzi, C., Calzolari, L., Centonze, G., Milione, M., Sozzi, G., & Fortunato, O. (2017). mir-660-p53-mir-486 network: A new key regulatory pathway in lung tumorigenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(1).  
<https://doi.org/10.3390/ijms18010222>
- Calin, G. A., Dumitru, C. D., Shimizu, M., Bichi, R., Zupo, S., Noch, E., Aldler, H., Rattan, S., Keating, M., Rai, K., Rassenti, L., Kipps, T., Negrini, M., Bullrich, F., & Croce, C. M. (2002). Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic



lymphocytic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(24), 15524–15529.

<https://doi.org/10.1073/pnas.242606799>

Calin, G. A., Sevignani, C., Dumitru, C. D., Hyslop, T., Noch, E., Yendamuri, S., Shimizu, M., Rattan, S., Bullrich, F., Negrini, M., & Croce, C. M. (2004). Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(9), 2999–3004.

[https://doi.org/10.1016/S0168-583X\(97\)00335-2](https://doi.org/10.1016/S0168-583X(97)00335-2)

Chen, L., Heikkinen, L., Wang, C., Yang, Y., Sun, H., & Wong, G. (2019). Trends in the development of miRNA bioinformatics tools. *Briefings in Bioinformatics*, 20(5), 1836–1852.

<https://doi.org/10.1093/bib/bby054>

Chen, P. S., Su, J. L., Cha, S. T., Tarn, W. Y., Wang, M. Y., Hsu, H. C., Lin, M. T., Chu, C. Y., Hua, K. T., Chen, C. N., Kuo, T. C., Chang, K. J., Hsiao, M., Chang, Y. W., Chen, J. S., Yang, P. C., & Kuo, M. L. (2011). miR-107 promotes tumor progression by targeting the let-7 microRNA in mice and humans. *Journal of Clinical Investigation*, 121(9), 3442–3455.

<https://doi.org/10.1172/JCI45390>

Chen, S., Yang, C., Sun, C., Sun, Y., Yang, Z., Cheng, S., & Zhuge, B. (2019). MiR-21-5p Suppressed the Sensitivity of Hepatocellular Carcinoma Cells to Cisplatin by Targeting FASLG. *DNA and Cell Biology*, 38(8), 865–873.

<https://doi.org/10.1089/dna.2018.4529>

Chen, X., Liang, H., Zhang, J., Zen, K., & Zhang, C. Y. (2012). Horizontal transfer of microRNAs: Molecular mechanisms and clinical applications. *Protein and Cell*, 3(1), 28–37.

<https://doi.org/10.1007/s13238-012-2003-z>

Cimmino, A., Calin, G. A., Fabbri, M., Iorio, M. V., Ferracin, M., Shimizu, M., Wojcik, S. E., Aqeilan, R. I., Zupo, S., Dono, M., Rassenti, L., Alder, H., Volinia, S., Liu, C. G., Kipps, T. J., Negrini, M., & Croce, C. M. (2005). miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(39), 13944–13949.



<https://doi.org/10.1073/pnas.0506654102>

Coll, V. B. (2007). *Estructura y propiedades de los Acidos Nucleicos. Química Aplicada a la Ingeniería Biomédica.*

de Sousa, M. C., Gjorgjieva, M., Dolicka, D., Sobolewski, C., & Foti, M. (2019). Deciphering miRNAs' action through miRNA editing. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(24).

<https://doi.org/10.3390/ijms20246249>

Decker, J. T., Hall, M. S., Blaisdell, R. B., Schwark, K., Jacqueline, S., & Shea, L. D. (2018). Dynamic microRNA activity identifies therapeutic targets in trastuzumab-resistant HER2+ breast cancer. *Biotechnology Bioengineering*, 115(10), 2613–2623. <https://doi.org/10.1002/bit.26791>.Dynamic

Deng, Q., Hu, H., Yu, X., Liu, S., Wang, L., Chen, W., Zhang, C., Zeng, Z., Cao, Y., Xu-Monette, Z. Y., Li, L., Zhang, M., Rosenfeld, S., Bao, S., Hsi, E., Young, K. H., Lu, Z., & Li, Y. (2019). Tissue-specific microRNA expression alters cancer susceptibility conferred by a TP53 noncoding variant. *Nature Communications*, 10(1), 1–13.

<https://doi.org/10.1038/s41467-019-13002-x>

Dostie, J., Mourelatos, Z., Yang, M., Sharma, A., & Dreyfuss, G. (2003). Numerous microRNPs in neuronal cells containing novel microRNAs. *Rna*, 9(2), 180–186.

<https://doi.org/10.1261/rna.2141503>

Fan, X., Chen, W. E. I., Fu, Z., Zeng, L., Yin, Y., & Yuan, H. (2017). *MicroRNAs , a subpopulation of regulators , are involved in breast cancer progression through regulating breast cancer stem cells ( Review )*. 5069–5076.

<https://doi.org/10.3892/ol.2017.6867>

Farré, P. L., Duca, R. B., Massillo, C., Dalton, G. N., Graña, K. D., Gardner, K., Lacunza, E., & De Siervi, A. (2021). Mir-106b-5p: A master regulator of potential biomarkers for breast cancer aggressiveness and prognosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(20).

<https://doi.org/10.3390/ijms222011135>

Filippova, E. A., Fridman, M. V., Burdenny, A. M., Loginov, V. I., Pronina, I. V., Lukina, S. S., Dmitriev, A. A., & Braga, E. A. (2021). Long noncoding rna gas5 in breast cancer: Epigenetic mechanisms and biological functions. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13).



<https://doi.org/10.3390/ijms22136810>

Flamand, M. N., Gan, H. H., Mayya, V. K., Gunsalus, K. C., & Duchaine, T. F. (2017). A non-canonical site reveals the cooperative mechanisms of microRNA-mediated silencing. *Nucleic Acids Research*, 45(12), 7212–7225.

<https://doi.org/10.1093/nar/gkx340>

Fridrichova, I., & Zmetakova, I. (2019). MicroRNAs contribute to breast cancer invasiveness. *Cells*, 8(11).

<https://doi.org/10.3390/cells8111361>

Gjorgjieva, M., Sobolewski, C., Dolicka, D., Correia De Sousa, M., & Foti, M. (2019). MiRNAs and NAFLD: From pathophysiology to therapy. *Gut*, 68(11), 2065–2079.

<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-318146>

Ha, M., & Kim, V. N. (2014). Regulation of microRNA biogenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(8), 509–524. <https://doi.org/10.1038/nrm3838>

Hata, A., & Kashima, R. (2016). Dysregulation of microRNA biogenesis machinery in cancer. *Crit Rev Biochem Mol Biol.*, 51(3), 121–134.

<https://doi.org/10.3109/10409238.2015.1117054.Dysregulation>

Hill, M., & Tran, N. (2021). miRNA interplay: Mechanisms and consequences in cancer. In *DMM Disease Models and Mechanisms* (Vol. 14, Issue 4). <https://doi.org/10.1242/dmm.047662>

Ho, P. T. B., Clark, I. M., & Le, L. T. T. (2022). MicroRNA-Based Diagnosis and Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13), 1–18.

<https://doi.org/10.3390/ijms23137167>

Jackson, R. J., & Standart, N. (2007). How do microRNAs regulate gene expression? *Science's STKE : Signal Transduction Knowledge Environment*, 2007(367).

<https://doi.org/10.1126/stke.3672007re1>

Jo, H., Shim, K., & Jeoung, D. (2022). Potential of the miR-200 Family as a Target for Developing Anti-Cancer Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11).

<https://doi.org/10.3390/ijms23115881>

Jordan-Alejandre, E., Campos-Parra, A. D., Castro-López, D. L., & Silva-Cázares, M. B. (2023).



Potential miRNA Use as a Biomarker: From Breast Cancer Diagnosis to Metastasis. *Cells*, 12(4), 1–18.

<https://doi.org/10.3390/cells12040525>

Klicka, K., Grzywa, T. M., Mielniczuk, A., Klinke, A., & Włodarski, P. K. (2022). The role of miR-200 family in the regulation of hallmarks of cancer. *Frontiers in Oncology*, 12(September), 1–28.

<https://doi.org/10.3389/fonc.2022.965231>

Kotani, A., Ha, D., Schotte, D., Den Boer, M. L., Armstrong, S. A., & Lodish, H. F. (2010). A novel mutation in the miR-128b gene reduces miRNA processing and leads to glucocorticoid resistance of MLL-AF4 acute lymphocytic leukemia cells. *Cell Cycle*, 9(6), 1037–1042.

<https://doi.org/10.4161/cc.9.6.11011>

Kozak, M. (2008). Faulty old ideas about translational regulation paved the way for current confusion about how microRNAs function. *Gene*, 423(2), 108–115.

<https://doi.org/10.1016/j.gene.2008.07.013>

Krützfeldt, J., Poy, M. N., & Stoffel, M. (2006). Strategies to determine the biological function of micornas. *Nature Genetics*, 38(6S), S14.

<https://doi.org/10.1038/ng1799>

Lagos-quintana, M., Rauhut, R., Lendeckel, W., & Tuschl, T. (2001). Identification of Novel Genes Coding for Small Expressed RNAs Author ( s ): Mariana Lagos-Quintana , Reinhard Rauhut , Winfried Lendeckel and Thomas Published by : American Association for the Advancement of Science Stable URL :

<http://www.jstor.org/stabl>

Lagos-Quintana, M., Rauhut, R., Lendeckel, W., & Tuschl, T. (2001). Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science*, 294(5543), 853–858.

<https://doi.org/10.1126/science.1064921>

Lamadrid-Romero, M., Díaz-Martínez, F., & Molina-Hernández, A. (2013). Los microRNA: una herramienta que podría ser usada como biomarcadores de la corticogénesis fetal. *Perinatología y Reproducción Humana*, 28(3), 146–153.



- Lau, N. C., Weinstein, E. G., & Bartel, D. P. (2001). An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans*. *Science*, 294, 858–862.  
<https://doi.org/10.3917/reco.pr2.0019>
- Lee, R., Feinbaum, R., & Ambros, V. (1993). The *C. elegans* Heterochronic Gene *lin-4* Encodes Small RNAs with Antisense Complementarity to *lin-14*. *Cell*, 116(116), 843–854.
- Li, M., Zou, X., Xia, T., Wang, T., Liu, P., Zhou, X., Wang, S., & Zhu, W. (2019). A five-miRNA panel in plasma was identified for breast cancer diagnosis. In *Cancer Medicine* (Vol. 8, Issue 16, pp. 7006–7017).  
<https://doi.org/10.1002/cam4.2572>
- Lin, S., & Gregory, R. (2015a). *MicroRNA biogenesis pathways in cancer*. 15(6), 321–333.  
<https://doi.org/10.1038/nrc3932.MicroRNA>
- Lin, S., & Gregory, R. I. (2015b). MicroRNA biogenesis pathways in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 15(6), 321–333.  
<https://doi.org/10.1038/nrc3932>
- Liu, B., Su, F., Lv, X., Zhang, W., Shang, X., Zhang, Y., & Zhang, J. (2019). Serum microRNA - 21 predicted treatment outcome and survival in HER2 - positive breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy combined with trastuzumab. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 0123456789.  
<https://doi.org/10.1007/s00280-019-03937-9>
- Liu, J., Zhou, F., Guan, Y., Meng, F., Zhao, Z., Su, Q., Bao, W., Wang, X., Zhao, J., Huo, Z., Zhang, L., Zhou, S., Chen, Y., & Wang, X. (2022). The Biogenesis of miRNAs and Their Role in the Development of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cells*, 11(3).  
<https://doi.org/10.3390/cells11030572>
- Liu, W. L., Wang, H. xia, Shi, C. xin, Shi, F. yu, Zhao, L. yu, Zhao, W., & Wang, G. hui. (2019). MicroRNA-1269 promotes cell proliferation via the AKT signaling pathway by targeting RASSF9 in human gastric cancer. *Cancer Cell International*, 19(1), 1–13.  
<https://doi.org/10.1186/s12935-019-1026-4>
- Maleki, S., Cottrill, K. A., Poujade, F. A., Bhattachariya, A., Bergman, O., Gådin, J. R., Simon, N.,

- Lundströmer, K., Franco-Cereceda, A., Björck, H. M., Chan, S. Y., & Eriksson, P. (2019). The mir-200 family regulates key pathogenic events in ascending aortas of individuals with bicuspid aortic valves. *Journal of Internal Medicine*, 285(1), 102–114. <https://doi.org/10.1111/joim.12833>
- McCarthy, N. (2005). Friend or foe? *Nature Reviews Cancer*, 5(7), 497.  
<https://doi.org/10.1038/nrc1658>
- McEwen, J. G. (n.d.). *Breve historia de la biología molecular.pdf* (pp. 31–36).
- McGuire, A., Brown, J. A. L., & Kerin, M. J. (2015). Metastatic breast cancer: the potential of miRNA for diagnosis and treatment monitoring. *Cancer and Metastasis Reviews*, 34(1), 145–155.  
<https://doi.org/10.1007/s10555-015-9551-7>
- Müller, V., Oliveira-Ferrer, L., Steinbach, B., Pantel, K., & Schwarzenbach, H. (2019). Interplay of lncRNA H19/miR-675 and lncRNA NEAT1/miR-204 in breast cancer. *Molecular Oncology*, 13(5), 1137–1149.  
<https://doi.org/10.1002/1878-0261.12472>
- O'Brien, J., Hayder, H., Zayed, Y., & Peng, C. (2018). Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Frontiers in Endocrinology*, 9(AUG), 1–12.  
<https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>
- O'Donnell, K. A., Wentzel, E. A., Zeller, K. I., Dang, C. V., & Mendell, J. T. (2005). c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression. *Nature*.  
<https://doi.org/10.1038/301368c0>
- Omar, H. A., El-Serafi, A. T., Hersi, F., Arafa, E. S. A., Zaher, D. M., Madkour, M., Arab, H. H., & Tolba, M. F. (2019). Immunomodulatory MicroRNAs in cancer: targeting immune checkpoints and the tumor microenvironment. *FEBS Journal*, 286(18), 3540–3557.  
<https://doi.org/10.1111/febs.15000>
- Ooi, J. Y. Y., Bernardo, B. C., Singla, S., Patterson, N. L., Lin, R. C. Y., & McMullen, J. R. (2017). Identification of miR-34 regulatory networks in settings of disease and antimiR-therapy: Implications for treating cardiac pathology and other diseases. *RNA Biology*, 14(5), 500–513.  
<https://doi.org/10.1080/15476286.2016.1181251>
- Orangi, E., & Motovali-Bashi, M. (2019). Evaluation of miRNA-9 and miRNA-34a as potential

- biomarkers for diagnosis of breast cancer in Iranian women. *Gene*, 687, 272–279.  
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.036>
- Petri, B. J., & Klinge, C. M. (2020). Regulation of breast cancer metastasis signaling by miRNAs. In *Cancer and Metastasis Reviews* (Vol. 39, Issue 3). <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09905-7>
- Piasecka, D., Braun, M., Kordek, R., Sadej, R., & Romanska, H. (2018). MicroRNAs in regulation of triple-negative breast cancer progression. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 144(8), 1401–1411.  
<https://doi.org/10.1007/s00432-018-2689-2>
- Pu, M., Chen, J., Tao, Z., Miao, L., Qi, X., Wang, Y., & Ren, J. (2019). Regulatory network of miRNA on its target: coordination between transcriptional and post-transcriptional regulation of gene expression. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76(3), 441–451.  
<https://doi.org/10.1007/s00018-018-2940-7>
- Rana, T. M. (2007). Illuminating the silence: Understanding the structure and function of small RNAs. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8(1), 23–36. <https://doi.org/10.1038/nrm2085>
- Reinhart, B., FJ, S., M, B., AE, P., JC, B., AE, R., HR, H., & GB, R. (2000). The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 403, 901–906.
- Robinson, V. L. (2009). Rethinking the central dogma: Noncoding RNAs are biologically relevant. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 27(3), 304–306.  
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2008.11.004>
- Rossi, S., Seignani, C., Nnadi, S. C., Siracusa, L. D., & Calin, G. A. (2008). Cancer-associated genomic regions (CAGRs) and noncoding RNAs: Bioinformatics and therapeutic implications. *Mammalian Genome*, 19(7–8), 526–540. <https://doi.org/10.1007/s00335-008-9119-8>
- Saliminejad, K., Khorram Khorshid, H. R., Soleymani Fard, S., & Ghaffari, S. H. (2019). An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods. *Journal of Cellular Physiology*, 234(5), 5451–5465.  
<https://doi.org/10.1002/jcp.27486>
- Shang, A., Lu, W. Y., Yang, M., Zhou, C., Zhang, H., Cai, Z. X., Wang, W. W., Wang, W. X., & Wu, G. Q. (2018). miR-9 induces cell arrest and apoptosis of oral squamous cell carcinoma via CDK





4/6 pathway. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 46(8), 1754–1762.

<https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1391825>

Shibuya, N., Kakeji, Y., & Shimono, Y. (2020). *MicroRNA-93 targets WASF3 and functions as a metastasis suppressor in breast cancer*. *April*, 2093–2103. <https://doi.org/10.1111/cas.14423>

Slack, F. J., Basson, M., Liu, Z., Ambros, V., Horvitz, H. R., & Ruvkun, G. (2000). The lin-41 RBCC gene acts in the C. elegans heterochronic pathway between the let-7 regulatory RNA and the LIN-29 transcription factor. *Molecular Cell*, 5(4), 659–669.

[https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(00\)80245-2](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80245-2)

Sobolewski, C., Calo, N., Portius, D., & Foti, M. (2015). MicroRNAs in fatty liver disease. *Seminars in Liver Disease*, 35(1), 12–25.

<https://doi.org/10.1055/s-0034-1397345>

Song, C., Xu, Z., Jin, Y., Zhu, M., Wang, K., & Wang, N. (2015). The network of micrnas, Transcription factors, Target genes and host genes in human renal cell carcinoma. *Oncology Letters*, 9(1), 498–506

. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2683>

Swellam, M., Zahran, R. F. K., Abo El-Sadat Taha, H., El-Khazragy, N., & Abdel-Malak, C. (2019). Role of some circulating MiRNAs on breast cancer diagnosis. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 125(5), 456–464.

<https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1482355>

Turunen, T. A., Roberts, T. C., Laitinen, P., Väänänen, M. A., Korhonen, P., Malm, T., Ylä-Herttuala, S., & Turunen, M. P. (2019). Changes in nuclear and cytoplasmic microRNA distribution in response to hypoxic stress. *Scientific Reports*, 9(1), 1–12.

<https://doi.org/10.1038/s41598-019-46841-1>

Valadi, H., Ekström, K., Bossios, A., Sjöstrand, M., Lee, J. J., & Lötvall, J. O. (2007). Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nature Cell Biology*, 9(6), 654–659.

<https://doi.org/10.1038/ncb1596>

Vasudevan, S., Tong, Y., & Steitz, J. A. (2007). *Switching from repression to activation*



*microRNAs can upregulate translation*. 318(December), 1931–1934.

- Wang, D., Sun, X., Wei, Y., Liang, H., Yuan, M., Jin, F., Chen, X., Liu, Y., Zhang, C. Y., Li, L., & Zen, K. (2018). Nuclear miR-122 directly regulates the biogenesis of cell survival oncomiR miR-21 at the posttranscriptional level. *Nucleic Acids Research*, 46(4), 2012–2029. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1254>
- Wang, K., Long, B., Jiao, J. Q., Wang, J. X., Liu, J. P., Li, Q., & Li, P. F. (2012). MiR-484 regulates mitochondrial network through targeting Fis1. *Nature Communications*, 3. <https://doi.org/10.1038/ncomms1770>
- Wang, K., Sun, T., Li, N., Wang, Y., Wang, J. X., Zhou, L. Y., Long, B., Liu, C. Y., Liu, F., & Li, P. F. (2014). MDRL lncRNA Regulates the Processing of miR-484 Primary Transcript by Targeting miR-361. *PLoS Genetics*, 10(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004467>
- Wang, Y., Bao, W., Liu, Y., Wang, S., Xu, S., Li, X., Li, Y., & Wu, S. (2018). MIR-98-5p contributes to cisplatin resistance in epithelial ovarian cancer by suppressing miR-152 biogenesis via targeting Dicer1. *Cell Death and Disease*, 9(5). <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0390-7>
- Wu, K., Feng, J., Lyu, F., Xing, F., Sharma, S., Liu, Y., Wu, S. Y., Zhao, D., Tyagi, A., Deshpande, R. P., Pei, X., Ruiz, M. G., Takahashi, H., Tsuzuki, S., Kimura, T., Mo, Y. yuan, Shiozawa, Y., Singh, R., & Watabe, K. (2021). Exosomal miR-19a and IBSP cooperate to induce osteolytic bone metastasis of estrogen receptor-positive breast cancer. *Nature Communications*, 12(1), 1–18. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25473-y>
- Xiao, M., Li, J., Li, W., Wang, Y., Wu, F., Xi, Y., Zhang, L., Ding, C., Luo, H., Li, Y., Peng, L., Zhao, L., Peng, S., Xiao, Y., Dong, S., Cao, J., & Yu, W. (2017). MicroRNAs activate gene transcription epigenetically as an enhancer trigger. *RNA Biology*, 14(10), 1326–1334. <https://doi.org/10.1080/15476286.2015.1112487>
- Xing, A., Wang, B., Li, Y., Chen, X., Wang, Y., Liu, H., A-y, X., Wang, B., Y-h, L., & Chen, X. (2021). *Identification of miRNA Signature in Breast Cancer to Predict Neoadjuvant Chemotherapy Response*. 27(April), 1–11.



<https://doi.org/10.3389/pore.2021.1609753>

Xu, J., Wu, K. jing, Jia, Q. jun, & Ding, X. feng. (2020). Roles of miRNA and lncRNA in triple-negative breast cancer. *Journal of Zhejiang University: Science B*, 21(9), 673–689.

<https://doi.org/10.1631/jzus.B1900709>

Zhang, K., Wang, Y. Y., Xu, Y., Zhang, L., Zhu, J., Si, P. C., Wang, Y. W., & Ma, R. (2021). A two-miRNA signature of upregulated miR-185-5p and miR-362-5p as a blood biomarker for breast cancer. *Pathology Research and Practice*, 222(April), 153458.

<https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153458>

Zhang, L., Huang, J., Yang, N., Greshock, J., Megraw, M. S., Giannakakis, A., Liang, S., Naylor, T. L., Barchetti, A., Ward, M. R., Yao, G., Medina, A., Brien-jenkins, A. O., Katsaros, D., Hatzigeorgiou, A., Gimotty, P. A., Weber, B. L., & Coukos, G. (2006). microRNAs exhibit high frequency genomic. *Proc Natl Acad Sci*, 103(24).

Zhang, L., Pan, J., Wang, Z., Yang, C., & Huang, J. (2021). Construction of a MicroRNA-Based Nomogram for Prediction of Lung Metastasis in Breast Cancer Patients. *Frontiers in Genetics*, 11(February).

<https://doi.org/10.3389/fgene.2020.580138>

Zhang, X., Pan, Y., Fu, H., & Zhang, J. (2019). microRNA-205 and microRNA-338-3p reduces cell apoptosis in prostate carcinoma tissue and lncap prostate carcinoma cells by directly targeting the B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) gene. *Medical Science Monitor*, 25, 1122–1132.

<https://doi.org/10.12659/MSM.912148>

Zheng, L., Wang, J., Jiang, H., & Dong, H. (2022). A Novel Necroptosis-Related miRNA Signature for Predicting the Prognosis of Breast Cancer Metastasis. *Disease Markers*, 2022.

<https://doi.org/10.1155/2022/3391878>

Zheng, X., Wang, J., Wei, L., Peng, Q., Gao, Y., Fu, Y., Lu, Y., Qin, Z., Zhang, X., Lu, J., Ou, C., Li, Z., Zhang, X., Liu, P., Xion, W., Li, G., Yan, Q., & Ma, J. (2018). Epstein-Barr Virus MicroRNA miR-BART5-3p Inhibits p53 Expression. *Journal of Virology*, 92(23), 1–16.

