

Expression of urine miRNAs as a diagnostic and prognostic tool in prostate cancer

Expresión de miRNAs en orina como herramienta de diagnóstico y pronóstico en cáncer de próstata

Álvaro Rodríguez-Báez,^{1*}

 David Alberto Comoto-Santacruz,¹

 Elsa Saldaña-Rivera,¹

 Ernesto Rodríguez-Ayala.²

¹Secretaría de la Defensa Nacional, Escuela Militar de Graduados de Sanidad, Ciudad de México, México.

²Universidad Anáhuac México Norte, Estado de México, México.

Correspondencia: *Álvaro Rodríguez Báez. Calle Batalla de Celaya #202, Col. Lomas de Sotelo, Miguel Hidalgo, Ciudad de México, CP 11230. Correo electrónico: alvaro_7077@hotmail.com

Citación: Rodríguez-Báez A., Comoto-Santacruz D. A., Saldaña-Rivera E., Rodríguez-Ayala E. *Expresión de miRNAs en orina como herramienta de diagnóstico y pronóstico en cáncer de próstata. Rev. Sanid. Milit.* 2022;76(3):pp 1-7

Abstract:

Introduction: Prostate cancer is the leading cause of cancer death in Mexico, the initial diagnosis is made by measuring the Prostate Specific Antigen and the digital rectal examination of the prostate. However, there are limitations including the ability to accurately distinguish patients with and without cancer and those with an aggressive form of the disease. MicroRNAs are altered in cancerous prostate tissue, including drug-resistant cases. MiRNAs are regulators of gene expression and are involved in various pathological processes. These molecules have been shown to be detectable in urine.

Objective: This review presents the information on which are the miRNAs reported in urine as possible markers for the diagnosis, prognosis and response to therapy in prostate cancer.

Results: From the literature search, 13 miRNAs were found in the different studies, miR-19a, miR-19b, miR-21, miR-148a, miR-375, miR-125b-5p, miR-151-5p, miR-141, miR-200b, miR-221, miR-107, miR-26b-5p, miR-205-5p. Having some miRNAs like miR-375, miR-21, miR-141 found in various studies.

Limitations of the study or implications: It can be concluded that it is feasible to obtain the measurement of miRNAs by non-invasive methods in patients with prostate cancer.

Originality or value: It is a review study regarding miRNAs obtained in urine samples in patients with prostate cancer.

Keywords: miRNA, gene expression, urine, prostate cancer



Resumen

Introducción: El cáncer de próstata es la principal causa de muerte por cáncer en México, el diagnóstico inicial se hace mediante la medición del antígeno prostático específico y el tacto rectal de la próstata. Sin embargo, hay limitaciones que incluye la capacidad para distinguir con precisión los pacientes con y sin cáncer y aquellos que presentan una forma agresiva de la enfermedad. Los microRNAs se encuentran alterados en el tejido prostático canceroso, incluyendo aquellos casos fármaco resistentes. Los miRNAs son reguladores de la expresión génica y se encuentran involucrados en diversos procesos patológicos. Se ha demostrado que estas moléculas son detectables en orina.

Objetivo: Esta revisión presenta la información sobre cuáles son los miRNAs reportados en orina como posibles marcadores para el diagnóstico, pronóstico y respuesta a la terapia en cáncer de próstata.

Resultados: De la búsqueda realizada en la bibliografía, se encontraron 13 miRNAs en los diferentes estudios, miR-19a, miR-19b, miR-21, miR-148a, miR-375, miR-125b-5p, miR-151-5p, miR-141, miR-200b, miR-221, miR-107, miR-26b-5p, miR-205-5p. Teniendo algunos miRNAs como miR-375, miR-21, miR-141 encontrados en varios estudios.

Limitaciones del estudio o implicaciones: Se puede concluir es factible obtener la medición por métodos no invasivos de miRNAs en pacientes con cáncer de próstata.

Originalidad o valor: Es un estudio de revisión respecto a los miRNAs obtenidos en muestras de orina en pacientes con cáncer de próstata.

Palabras clave: miRNA, expresión génica, orina, cáncer de próstata

INTRODUCCIÓN

El cáncer es la principal causa de muerte en el mundo, en 2020 se atribuyeron a esta enfermedad casi 10 millones de defunciones, es decir, casi una de cada seis de las que se registran.⁽¹⁾

En México, entre enero y agosto de 2020 se registraron 683 823 defunciones, de las cuales 9% fue debido a tumores malignos (60 421). Un año antes, en 2019, se registraron 747 784 defunciones, de las cuales 12% fue debido a tumores malignos (88 683).⁽²⁾

En lo que respecta a los adultos mayores (60 años y más), en los hombres las dos primeras causas son el tumor maligno de la próstata (22%) y el tumor maligno de la tráquea, de los bronquios y del pulmón (11%).⁽²⁾

El diagnóstico de cáncer de próstata cuenta con dos pruebas de detección temprana, la medición del antígeno prostático específico (PSA por sus siglas en inglés) y el tacto rectal de la próstata (DRE por sus siglas en inglés).⁽³⁾ Actualmente la herramienta principal para el diagnóstico del cáncer de próstata es la prueba de PSA. Sin embargo, hay un número de limitaciones importantes de este marcador en suero que incluye la incapacidad para distinguir con precisión a los pacientes con y sin cáncer de próstata y aquellos que albergan una forma agresiva de la enfermedad.⁽⁴⁾ Además, para el diagnóstico se realiza el DRE y ecografía transrectal (TRUS por sus siglas en inglés). El diagnóstico de cáncer de próstata se establece con los resultados del análisis histológico de biopsias o muestras tumorales postoperatorias, sin embargo, la sensibilidad de los métodos diagnósticos de primera línea como son el DRE y TRUS son bajos.⁽⁵⁾ Presentándose una sensibilidad y especificidad del DRE de 64.8% y 2.7% respectivamente y con relación al TRUS la sensibilidad y especificidad oscilan entre 40% y 50% para detectar el cáncer de próstata.^(6,7)

Los resultados del examen de PSA tienen como consecuencia el sobrediagnóstico y tratamiento excesivo de cáncer de próstata de bajo riesgo. En consecuencia, es indispensable identificar nuevos biomarcadores más precisos que permitan la detección de cáncer de próstata en una etapa temprana y puedan distinguir los tumores agresivos de tumores insignificantes.⁽⁸⁾ Debido a esto se han estudiado biomarcadores con el fin de estratificar más acertadamente el riesgo y mejorar las decisiones de tratamiento de una manera adecuada y oportuna.⁽⁹⁾

El Instituto Nacional del Cáncer (NCI por sus siglas en inglés) define biomarcador como una molécula biológica que se encuentra en la sangre, otros fluidos corporales o tejidos que pueden ser medidos y evaluados objetivamente como un signo de un proceso biológico normal o anormal y una condición patógena o enfermedad. Un biomarcador puede ser utilizado para fines de selección, para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, para la evaluación de la disposición de la enfermedad y para la predicción o seguimiento de las respuestas de tratamiento para diversas intervenciones terapéuticas, si bien existen dificultades en la investigación de biomarcadores, ya se han empleado en la atención a pacientes algunos de estos basados en genes y proteínas, por ejemplo, la AFP en cáncer de hígado.^(10,11)

Los microRNA (miRNA) tienen aproximadamente 22 nucleótidos de longitud, son RNAs no codificantes que regulan la expresión génica postranscripcionalmente ya sea reprimiendo o degradando los transcritos de mRNA. Los miRNAs participan en casi todos los procesos biológicos, incluyendo proliferación celular, desarrollo, diferenciación y metabolismo. La expresión desregulada de miRNAs promueve el desarrollo de diversas enfermedades, incluido el cáncer.⁽¹²⁾

Los miRNAs extracelulares se encuentran en los fluidos biológicos y se consideran como una clase de biomarcadores de cáncer de próstata. Se ha demostrado que estas moléculas participan en los procesos clave de la carcinogénesis, y su expresión está determinada por el estado del tumor, es decir, la tasa de crecimiento, la tendencia del tumor a metastatizar.^(13,14)

En cáncer de próstata la mayoría de los biomarcadores basados en miRNA han sido evaluados en sangre (suero) y tejidos, sin embargo otros fluidos corporales relevantes, como la orina han sido menos investigados.^(15,16) Sin embargo, debido a la pequeña cantidad de miRNAs en sangre y orina, así

como de la falta de estrategias estándar para la normalización y validación, el descubrimiento de tales biomarcadores es todavía desafiante.⁽¹⁴⁾ Por lo cual el objetivo de este estudio de revisión es presentar la información sobre los miRNAs, reportados en orina como posibles marcadores para el diagnóstico, pronóstico y respuesta a la terapia en cáncer de próstata. Teniendo como principal ventaja que su obtención por orina es por un método no invasivo.

OBJETIVO

Obtener información sobre cuáles son los miRNAs reportados en orina como posibles marcadores para el diagnóstico, pronóstico y respuesta a la terapia en cáncer de próstata.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, NCBI, Web of Science, Science Direct, con los términos “miRNAs in prostate cancer in urine”, con los siguientes filtros: fechas de publicación en los últimos cinco años y artículos en idioma inglés o español. Se seleccionaron artículos originales y de revisión cuyas investigaciones involucraran específicamente el análisis de muestras de pacientes con cáncer de próstata y cáncer de próstata resistente a castración, con el fin de seleccionar y describir los miRNAs más relevantes relacionados con el pronóstico en estos pacientes.

RESULTADOS

De la búsqueda realizada en la bibliografía, se encontraron 13 miRNAs en los diferentes estudios, miR-19a, miR-19b, miR-21, miR-148a, miR-375, miR-125b-5p, miR-151-5p, miR-141, miR-200b, miR-221, miR-107, miR-26b-5p, miR-205-5p. Teniendo algunos miRNAs como miR-375, miR-21, miR-141 encontrados en varios estudios (Tabla 1). Todos estos miRNAs están reportados en pacientes con cáncer de próstata y cáncer de próstata resistente a castración en muestras de orina como biomarcadores de diagnóstico y pronóstico en cáncer de próstata resistente a castración, se encuentran relacionados con transición epitelio mesenquimal (EMT), invasión y agresividad.

Tabla 1. miRNAs reportados en muestras de orina en pacientes con cáncer de próstata

Número	Año	Autores	Revista	Tipo de muestra	Método	miRNAs reportados
1	2016	Stuopelytė <i>et al.</i> ⁽¹⁷⁾	Science Direct	Orina	Microarreglos, qRT-PCR	miR-19a miR-19b miR-21
2	2016	Stuopelyte <i>et al.</i> ⁽¹⁸⁾	British Journal of Cancer	Orina	TLDA, qRT-PCR	miR-148 a miR-375
3	2016	Foj <i>et al.</i> ⁽⁸⁾	The Prostate	Orina	qRT-PCR	miR-21 miR-375
4	2017	Fredsøe <i>et al.</i> ⁽¹⁹⁾	European Urology	Orina	qRT-PCR	miR-125b 5p miR-151 5p
5	2017	Wu <i>et al.</i> ⁽²⁰⁾	Critical Reviews in Oncology	Orina	Review	miR-141 miR-21 miR-200b miR-221 miR-375
6	2018	Lekchnov <i>et al.</i> ⁽⁵⁾	Molecular Sciences	Orina	qRT-PCR	miR-107 miR-26b- 5p miR-375 3p
7	2019	Ghorbanmehr <i>et al.</i> ⁽²¹⁾	The Prostate	Orina	qRT-PCR	miR-21 5p miR-141 3p miR-205 5p

DISCUSIÓN

En esta revisión se obtuvieron reportes de los miRNAs encontrados en muestras de orina de pacientes con cáncer de próstata, ya se han reportado distintos perfiles de expresión de miRNAs en el cáncer de próstata, que muestra niveles de expresión alterados en tejido tumoral en comparación con el tejido sano.^(22–24)

Reportes previos de diversos grupos han mostrado que es factible utilizar miRNA aislado de orina como marcadores de cáncer de próstata.⁽²⁵⁾

Los niveles de expresión de miRNAs tienen una utilidad potencial en el diagnóstico, pronóstico y predicción de la respuesta terapéutica en diversos tipos de enfermedades humanas, como en el cáncer, así como la diferenciación entre neoplasias benignas y las de tipo maligno. Sin embargo, presentan la desventaja que para su medición se requiere realizar por: técnicas de laboratorio comúnmente usadas en biología molecular tales como la secuenciación del ADN o la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, del inglés *reverse transcription polymerase chain reaction*).^(26,27)

CONCLUSIONES

Es necesario continuar realizando investigaciones acerca de los miRNAs como biomarcadores, ya que se han reportado miRNAs en común en diferentes estudios. Esto con la finalidad de que en el futuro

se puedan complementar las pruebas diagnósticas y pronósticas actuales y constituir una herramienta complementaria para el abordaje de pacientes con cáncer de próstata.

FINANCIAMIENTO

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. **Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al.** Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*. 2021;149(4):778–89. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
2. **Dirección General Adjunta de Comunicación.** A propósito del Día Mundial contra el cáncer (4 de febrero). México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 2021 p. 1–11.
3. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/cancer2021_Nal.pdf
4. Lima AR, Bastos M de L, Carvalho M, Guedes de Pinho P. Biomarker Discovery in Human Prostate Cancer: an Update in Metabolomics Studies. *Translational Oncology*. 2016;9(4):357–70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2016.05.004>
5. **Duffy MJ.** PSA in screening for prostate cancer: more good than harm or more harm than good? *Adv Clin Chem*. 2014; 66:1–23.
6. **Lekchnov EA, Amelina EV, Bryzgunova OE, Zaporozhchenko IA, Konoshenko MYu, Yarmoschuk SV, et al.** Searching for the Novel Specific Predictors of Prostate Cancer in Urine: The Analysis of 84 miRNA Expression. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):4088. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19124088>
7. **López Chente-Casado J, Soto-Guzmán A, Candia-Plata M del C, Arriaga-Aguilar J, Camacho-Villa Alma Y, García-Vásquez RA.** Valor clínico del tacto rectal y antígeno prostático específico en la detección oportuna del cáncer de próstata en Hermosillo, Sonora. *Rev Mex Urol*. 2013;73(6):299–306.
8. **Kuligowska E, Barish MA, Fenlon HM, Blake M.** Predictors of Prostate Carcinoma: Accuracy of Gray-Scale and Color Doppler US and Serum Markers. *Radiology*. 2001;220(3):757–64. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2203001179>
9. **Foj L, Ferrer F, Serra M, Arévalo A, Gavagnach M, Giménez N, et al.** Exosomal and Non-Exosomal Urinary miRNAs in Prostate Cancer Detection and Prognosis. *Prostate*. 2017;77(6):573–83. doi: <https://doi.org/10.1002/pros.23295>
10. **Acosta N, Varela R, Mesa JA, López MLS, Cómbita AL, Sanabria-Salas MC.** Biomarcadores de pronóstico en pacientes con cáncer de próstata localizado. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2017;21(2):113–25. doi: <https://doi.org/10.35509/01239015.201>
11. **Saini S.** PSA and beyond: alternative prostate cancer biomarkers. *Cell Oncol*. 2016;39(2):97–106. doi: <https://doi.org/10.1007/s13402-016-0268-6>

12. **Prensner JR, Rubin MA, Wei JT, Chinnaiyan AM.** Beyond PSA: the next generation of prostate cancer biomarkers. *Sci Transl Med.* 2012 Mar 28;4(127):127rv3. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003180>
13. **Xu L, Qi X, Duan S, Xie Y, Ren X, Chen G, et al.** MicroRNAs: potential biomarkers for disease diagnosis. *Biomed Mater Eng.* 2014;24(6):3917–25. doi: <https://doi.org/10.3233/bme-141223>
14. **Endzeliņš E, Melne V, Kalniņa Z, Lietuviētis V, Riekstiņa U, Llorente A, et al.** Diagnostic, prognostic and predictive value of cell-free miRNAs in prostate cancer: a systematic review. *Molecular Cancer.* 2016;15(1):41. doi: <https://doi.org/10.1186/s12943-016-0523-5>
15. **Balacescu O, Petrut B, Tudoran O, Feflea D, Balacescu L, Anghel A, et al.** Urinary microRNAs for prostate cancer diagnosis, prognosis, and treatment response: are we there yet? *WIREs RNA.* 2017;8(6):e1438. doi: <https://doi.org/10.1002/wrna.1438>
16. **Rodríguez Báez A.** Expresión de microARNs circulantes como opción para la detección de cáncer de próstata. *Revista Mexicana de Urología.* 2017;77(3). doi: <https://doi.org/10.48193/revistamexicanadeurologia.v77i3.27>
17. **Aakula A, Kohonen P, Leivonen S-K, Mäkelä R, Hintsanen P, Mpindi JP, et al.** Systematic Identification of MicroRNAs That Impact on Proliferation of Prostate Cancer Cells and Display Changed Expression in Tumor Tissue. *European Urology.* 2016;69(6):1120–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.09.019>
18. **Stuopelytė K, Daniūnaitė K, Jankevičius F, Jarmalaitė S.** Detection of miRNAs in urine of prostate cancer patients. *Medicina.* 2016;52(2):116–24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medici.2016.02.007>
19. **Stuopelyte K, Daniunaite K, Bakavicius A, Lazutka JR, Jankevicius F, Jarmalaite S.** The utility of urine-circulating miRNAs for detection of prostate cancer. *Br J Cancer.* 2016;115(6):707–15. doi: <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.233>
20. **Fredsøe J, Rasmussen AKI, Thomsen AR, Mouritzen P, Høyer S, Borre M, et al.** Diagnostic and Prognostic MicroRNA Biomarkers for Prostate Cancer in Cell-free Urine. *European Urology Focus.* 2018;4(6):825–33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.02.018>
21. **Wu D, Ni J, Beretov J, Cozzi P, Willcox M, Wasinger V, et al.** Urinary biomarkers in prostate cancer detection and monitoring progression. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;118:15–26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.08.002>
22. **Ghorbanmehr N, Gharbi S, Korsching E, Tavallaei M, Einollahi B, Mowla SJ.** miR-21-5p, miR-141-3p, and miR-205-5p levels in urine-promising biomarkers for the identification of prostate and bladder cancer. *Prostate.* 2019;79(1):88–95. doi: <https://doi.org/10.1002/pros.23714>
23. **Szczyrba J, Löprich E, Wach S, Jung V, Unteregger G, Barth S, et al.** The MicroRNA Profile of Prostate Carcinoma Obtained by Deep Sequencing. *Molecular Cancer Research.* 2010;8(4):529–38. doi: <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-09-0443>
24. **Hessvik N, Sandvig K, Llorente A.** Exosomal miRNAs as Biomarkers for Prostate Cancer. *Frontiers in Genetics.* 2013;4. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00036>
25. **Amb S, Prueitt RL, Yi M, Hudson RS, Howe TM, Petrocca F, et al.** Genomic profiling of microRNA and messenger RNA reveals deregulated microRNA expression in prostate cancer. *Cancer Res.* 2008;68(15):6162–70. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0144>
26. **Ahumada-Tamayo S, Saavedra-Briones D, Cantellano-Orozco M, Salido-Guadarrama A, Rodríguez-Dorantes M, Urdiales-Ortiz A, et al.** Determinación de microRNA en orina para la detección de cáncer de próstata en pacientes mexicanos en el Hospital General Dr. Manuel Gea González. *Rev Mex Urol.* 2011;71(4):213–7.
27. **Zhu S, Wu H, Wu F, Nie D, Sheng S, Mo Y-Y.** MicroRNA-21 targets tumor suppressor genes in invasion and metastasis. *Cell Res.* 2008;18(3):350–9. doi: <https://doi.org/10.1038/cr.2008.24>
28. **Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, et al.** MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature.* 2005;435(7043):834–8. doi: <https://doi.org/10.1038/nature03702>