



Asociación Urológica de
Centroamérica y el Caribe

Perfil de Expresión de Micro RNAs (miRNAs) en Pacientes con Cáncer de Vejiga en un Hospital de Tercer Nivel.

Expression Profile of Micro RNAs (miRNAs) in Bladder Cancer Patients in a Tertiary Referral Hospital.

Cecil Paul Tarot Chocooj ⁽¹⁾; José Gadú Campos Salcedo ⁽²⁾; Cristóbal Díaz Gómez ⁽³⁾.

⁽¹⁾ **Urólogo y jefe del servicio de sala de operaciones** del Centro Médico Militar, Guatemala. Director médico de ADVANCE Centro de Urología, Guatemala..

⁽²⁾ **Jefe del servicio de Urología** del Hospital Central Militar, México. Director médico de Urología de Alta especialidad, México.

⁽³⁾ **Uro-oncólogo del servicio de Urología** del Hospital Central Militar, México.

Correspondencia: 3 calle 8-99, zona 16 colonia Lourdes, Guatemala, C. A.

Teléfono: (502) 5000 - 3121

Correo electrónico: drceciltarot@advanceurologia.com

Esta Investigación fue financiada con Recursos Hospitalarios. Declaramos no tener ningún conflicto de intereses

Fecha de envío: 28.10.2021

Fecha de aceptación: 04.03.2022

Fecha de publicación: 07.03.2022

RESUMEN

Objetivo: Describir el perfil de expresión de Micro RNAs (miRNAs) en pacientes con cáncer vesical.

El mayor avance en la búsqueda de un biomarcador se ha visto desde el 2007 año en que se identifica que los Micro RNAs se ven alterados en cáncer, entendiendo que los miRNAs funcionan como supresores tumorales u oncogenes. En estudios mas recientes se identifica que los miRNAs son estables y resistentes a la manipulación y pueden ser determinados mediante varios métodos en tejido fresco o fijado, en suero, plasma, saliva y orina, haciéndolos candidatos a biomarcadores para detección temprana, eficacia y monitoreo del tratamiento en cáncer vesical.

Material y métodos: Estudio observacional, prospectivo, transversal y descriptivo en pacientes diagnosticados con cáncer vesical entre el 01 de octubre 2018 al 01 de diciembre de 2019 de muestreo de tipo no probabilístico no aleatorizado por criterio, comparando el perfil de expresión de MiRNAs en suero, contra una población sana, excluyendo a pacientes con algún otro tipo de cáncer sincrónico.

Resultados: Se obtuvo el perfil de expresión de MiRNAs en suero de 33 pacientes diagnosticados con cáncer vesical y de 33 pacientes libres de cáncer con características demográficas similares, encontrando en nuestra población comportamiento similar al de la literatura actual.

Conclusiones: Se identifico subexpresión y sobreexpresión de MiRNAs con resultados similares a la

literatura internacional por lo que se considera que los MiRNAs tienen alto potencial de ser utilizados como biomarcadores para cáncer vesical.

PALABRAS CLAVE

Micro RNA en cáncer vesical, Biomarcadores en cáncer vesical, MiRNAs, *miR-96*, *miR-183*, *miR-92a*, *miR-100* y *miR-143*, *miR15b5p*, *miR5905p*.

ABSTRACT

Target: To describe the expression profile of Micro RNAs (miRNAs) in patients with bladder cancer patients. The greatest advance in the search for a biomarker has been seen since 2007, the year in which it was identified that Micro RNAs are altered in cancer, understanding that miRNAs can function as tumor suppressors or as oncogenes, in more recent studies it is identified that miRNAs are highly stable and resistant to handling and can be determined by various methods in fresh or fixed tissue, in serum, plasma, urine and saliva, making them candidates for biomarkers for early detection, monitoring and treatment efficacy in bladder cancer.

Material and methods: Observational, prospective, cross-sectional and descriptive study in patients diagnosed with bladder cancer between October 1, 2018 and December 1, 2019 with a non-randomized, non-probabilistic sampling by criteria, comparing the expression profile of MiRNAs in serum, against a healthy population, excluding patients with some other type of synchronous cancer.

Results: The expression profile of MiRNAs in serum was obtained from 33 patients diagnosed with bladder cancer and 33 cancer-free patients with similar demographic characteristics, finding similar behavior to that of the current literature in our population.

Conclusions: Underexpression and overexpression of MiRNAs were identified with similar results to the international literature, so it is considered that MiRNAs have a high potential to be used as biomarkers for bladder cancer.

KEYWORDS

Micro RNA in bladder cancer, biomarkers in bladder cancer, MiRNAs, miR-96, miR-183, miR-92a, miR-100 and miR-143, miR15b5p, miR5905p.

INTRODUCCIÓN

Los mecanismos de reparación celular, que impiden el crecimiento anormal de células, pierden eficacia con la edad.^{1,2,3,4} Por lo anterior crece la importancia de identificar métodos de tamizaje temprano de todos los tipos de cáncer. Actualmente solo contamos con métodos tardíos como lo son el ultrasonido, la tomografía o la cistoscopia, siendo todos estos métodos diagnósticos de un tumor establecido y probablemente avanzado.⁵ Al momento, el papel de los biomarcadores urinarios en sangre o de la citología en el diagnóstico inicial de cáncer vesical es muy limitado. Hace una década se propuso la identificación conjunta de NMP22 y un marcador de citoqueratinas (CYFRA 21-1o UBC) como opción alternativa a citología urinaria.⁶ Como resultado de estudios comparativos de la citología urinaria y los marcadores moleculares urinarios, se evidenció una baja sensibilidad (34-55%) de la citología, sobre todo en tumores de bajo grado, pero una alta especificidad (> 90%), además de no ser reproducibles. La sensibilidad de los biomarcadores varía actualmente entre el 50 y el 80%, más alta que la de la citología urinaria, y la especificidad de la mayoría de dichos marcadores oscila entre el 70 y el 90%, más baja que la de la citología urinaria.⁷ Hasta hoy no hay un biomarcador que presente una sensibilidad y una especificidad suficientes como para reemplazar a la cistoscopia. La combinación de cistoscopia y citología es el mejor método.⁸ La National Cancer Institute (NCI) 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 / anormal y una condición patógena / enfermedad”. Las funciones de un biomarcador pueden ser para el diagnóstico y pronóstico del cáncer, para la evaluación de la evolución de la enfermedad y para predicción / seguimiento del tratamiento o comparación de tratamientos.^{9,10} Los microRNA (miRNAs) “son reguladores de la eficiencia traduccional que ejercen su efecto mediante la interacción con las 3'UTR de los mRNA y en casos especiales con las 5'UTR”. Son pequeños RNAs no codificantes que distribuyen los perfiles de expresión de distintos genes. Por lo tanto, los miRNAs regulan procesos celulares involucrados en el desarrollo y metástasis del

cáncer.¹¹ La expresión de miRNAs es específica de algunos tipos celulares. Los cambios de los mismos en plasma, suero y otros fluidos orgánicos se relacionan con las enfermedades. Están localizados en regiones genómicas relacionadas con cáncer. Su variabilidad en la expresión es una característica de los procesos neoplásicos. Cambios en la expresión y alta estabilidad son de gran ventaja, por lo que se proponen como biomarcadores de diagnóstico.¹² Los miRNA pueden funcionar como protectores de tumores o como promotores; estando pendientes de saber su influencia concreta en cada tipo de cáncer. (Tabla 1).^{13,14} Los miRNAs son altamente estables y resistentes al manejo y se pueden determinar por varios métodos en tejido fresco o fijado, en suero, plasma, orina y saliva. Se han propuesto como biomarcadores para la detección temprana, monitoreo y eficacia del tratamiento en ciertas enfermedades.¹⁵

Tabla 1.- miRNAs relacionados con neoplasias. (14)

MicroARN	Blancos moleculares	Tipo de neoplasia
miR-141	TCF7L2	Cáncer de próstata
miR-126 y miR-182	EGFL7	Cáncer de vejiga
miR-125 y miR-200 ^a	ZEB1	Cáncer de células escamosas orales
miR-155, miR-197 y miR-182	TP53INP1	Cáncer de pulmón
Let-7	MYC	Cáncer de pulmón
miR-10b	HOXD10	Cáncer de mama
miR-34	BCL2	Cáncer de mama

El posible papel de los miRNA en el desarrollo del cáncer de vejiga y la progresión se determinó en un estudio de perfiles en 2007 detectando diez microRNA sobreexpresados incluyendo miR-205-5p. En otro estudio del perfil, miR-21-5p y miR-145 fueron identificados como los miRNAs sobre y sub regulados en cáncer de vejiga. Se han realizado desde entonces experimentos de varios perfiles de expresión a gran escala para dilucidar el papel potencial de miRNA en cánceres uroteliales.¹⁶ Se han publicado múltiples trabajos referentes al panel de miRNA para detectar cáncer vesical a partir de muestras de fluidos. Además, se ha observado una variación en la expresión de miRNA entre tumores de bajo y alto grado.¹⁷

La gran ventaja en la búsqueda de biomarcadores para neoplasias urinarias es el disponer de muestras biológicas como la orina y el plasma, que al estar en íntimo contacto con el urotelio recoge células exfoliadas representando una valiosa herramienta no invasiva para el diagnóstico y seguimiento de esta neoplasia. Debido a la baja sensibilidad y especificidad reportadas en la literatura sobre biomarcadores urinarios para cáncer de vejiga surge el interés de identificar miRNAs en suero.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, prospectivo, transversal y descriptivo en pacientes con cáncer vesical del Hospital

Central Militar de México con una muestra que fue la totalidad de pacientes con diagnóstico de cáncer de vejiga identificados mediante resección transuretral de tumor vesical (RTUV) durante el periodo comprendido del 01 de octubre 2018 al 01 de diciembre de 2019 con un muestreo de tipo no probabilístico no aleatorizado por criterio, excluyendo a pacientes con algún otro tipo de cáncer sincrónico. Obteniendo muestra sanguínea de pacientes con reporte de patología de cáncer de vejiga, así mismo se obtuvo el suero de esa muestra para integrar el grupo de cáncer de vejiga, se realizó el aislamiento de RNA total, cuantificación de la concentración del RNA, amplificación y marcado de RNA (Síntesis de cDNA) posteriormente se realizó una qRT-PCR. Se analizó la expresión de miRNAs. Se realizó un análisis mediante estadística descriptiva, pruebas de distribución de datos, pruebas de comparación de datos, así como análisis de expresión génica. Para las variables generales y para la comparación de esos resultados se utilizó una prueba estadística de acuerdo con la distribución obtenida. Para el análisis de expresión génica se utilizó la plataforma online <http://miScriptmiRNAPCRArrayDataAnalysis> y también se realizó un análisis mediante el método para análisis expresión génica de cuantificación relativa $2^{-\Delta\Delta CT}$ 41. Y se realizó una comparación con lo reportado en la literatura. Para integrar el grupo control se realizó toma de muestra sanguínea a personal voluntario que cumpliera con los requisitos de no tener diagnóstico previo de cáncer, no antecedentes de hematuria macroscópica y que niegue tabaquismo a lo largo de la vida. A los datos obtenidos se les realizó una prueba de normalidad de Shapiro-Wilks y posteriormente una prueba t de student. Teniendo las muestras de los pacientes con cáncer (muestras objetivo), así como toma de muestras de sangre de individuos sanos (muestras de referencia). Se obtuvo 10 ml por cada uno, de las cuales se utilizaron 200 µl para la obtención del material genético (RNA). La extracción de RNA se realizó bajo los lineamientos del protocolo publicado por *Life Technologies* para TRIZOL®. Se logró extraer el material genético de la

totalidad de las muestras. Se evaluó la concentración de RNA (ng/µl) obtenido mediante espectrofotometría a través del equipo NanoDrop 1000® (Thermo Scientific).

Una vez teniendo las muestras de RNA total, se realizó la síntesis de cDNA utilizando el kit miScript II RT kit (Qiagen, Hilden, Germany) en el termociclador Veriti Thermal Cycler (Applied Biosystems). Los resultados obtenidos de la cuantificación del cDNA por muestra se llevaron a una concentración igual para realizar la RT-PCR de los 7 miRNAs previamente seleccionados en la literatura internacional que son: *miR-96*, *miR-183*, *miR-92a*, *miR-100* y *miR-143*, *miR15b5p*, *miR5905p*. Para obtener los niveles de expresión de los miRNAs, se utilizó la metodología de Qiagen, se realizó qRT-PCR en el termociclador Rotor-Gene Q (Qiagen, Hilden, Germany) de cada uno de los miRNAs. Además de los reactivos del kit Human miRNome miScript® miRNA PCR Array. Se utilizó la matriz del miRNome miScript miRNA PCR (V16.0, 96-well / Rotor Disc 100) (*miScript® miRNA PCR Array Handbook*)

Se ingresaron los resultados de “Ct” de los miRNAs tanto de los pacientes con cáncer de vejiga como de los individuos sanos obtenidos en la qRT-PCR. Para los pacientes con cáncer de vejiga se obtuvo un promedio de los miRNAs y también un promedio del miRNA *C-elegans* que se utilizó para la normalización. El número de catálogo que se usó en este caso es el “MIHS-216Z. También se realizó el análisis de datos mediante Excel utilizando para el análisis de expresión génica el método para análisis de cuantificación relativa $2^{-\Delta\Delta CT}$, y se descargaron los resultados obtenidos en un heat map para ver el nivel de expresión.

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 66 muestras de pacientes, de los cuales 33 pacientes con diagnóstico de cáncer de vejiga primario y 33 pacientes normales para comparación, sin diferencia significativa entre ambos grupos. (*Tabla 2*).

TABLA 2.
Datos generales de los pacientes.

	Cáncer de Vejiga	Individuos sanos	Valor p
Pacientes (n)	33	33	
Edad años (promedio ± SD)	60.63 ± 3.89	62.73 ± 8.30	0.108
Peso kg (promedio ± SD)	75.5 ± 4.44	74.5 ± 3.58	0.171
Talla metros (promedio ± SD)	1.67 ± 0.08	1.65 ± 0.09	0.242
IMC (promedio ± SD)	27.22 ± 2.97	27.49 ± 3.65	0.623

La concentración de RNA obtenida mediante espectrofotometría en la cual se observa en la **Tabla 3**, un promedio de 23.12 ng/μl en los pacientes con cáncer de vejiga y 19.34 ng/μl en pacientes sanos.

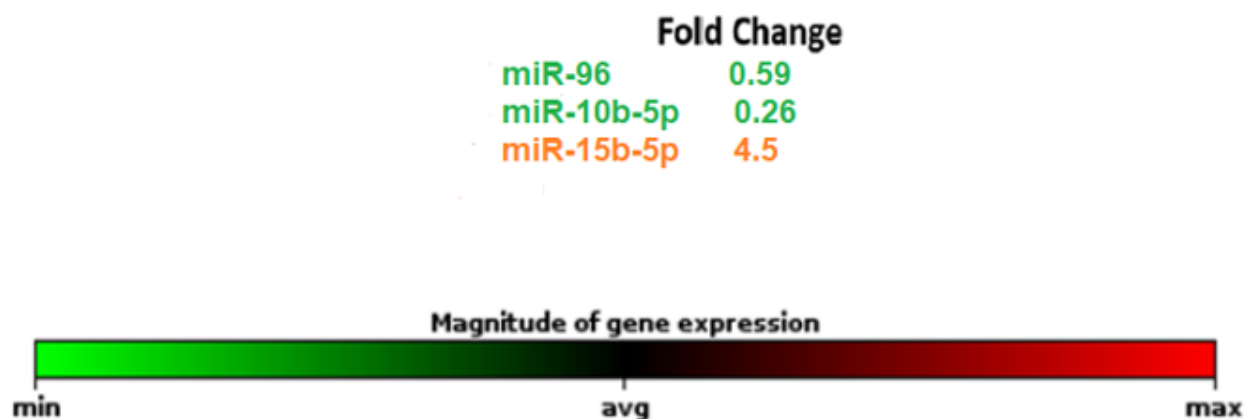
TABLA 3

Cuantificación RNA total en ng/μl por muestra en ambos grupos.

Cáncer de Vejiga				Sanos			
Muestra	ng/μl (RNA total)			Muestra	ng/μl (RNA total)		
1	8.39	Valor mínimo:	2.9	1	7.56	Valor mínimo:	4.69
2	17.61	Valor máximo:	96.46	2	8.96	Valor máximo:	35.2
3	46.36	Promedio:	22.92	3	12.80	Promedio:	17.65
4	16.70			4	26.95		
5	68.99			5	25.60		
6	3.95			6	28.60		
7	4.47			7	15.60		
8	4.05			8	19.65		
9	13.50			9	17.63		
10	3.13			10	25.60		
11	27.41			11	24.80		
12	3.43			12	21.58		
13	4.05			13	4.69		
14	14.19			14	8.41		
15	4.84			15	20.10		
16	96.46			16	10.25		
17	4.69			17	22.62		
18	2.90			18	15.36		
19	35.06			19	8.28		
20	27.91			20	12.36		
21	18.27			21	15.21		
22	17.50			22	19.45		
23	46.04			23	8.56		
24	23.50			24	21.68		
25	15.90			25	35.20		
26	22.65			26	21.54		
27	31.26			27	12.90		
28	16.82			28	15.84		
29	61.25			29	21.58		
30	26.58			30	20.32		
31	31.26			31	8.56		
32	16.82			32	21.68		
33	61.25			33	35.20		

TABLA 4

Heat map donde se ve el nivel de expresión de cada miRNA.



Fuente: *Elaboración propia.*

Tabla 4. Se muestra el foldchange de los miRNAs con subexpresión miR-96 0.59 Foldchange y miR-10b-5p 0.26 foldchange, con sobreexpresión miR-15b-5p 4.50 foldchange.

Comparación de los niveles de expresión de cada uno de los miRNAs (sobre y sub expresados). (Figuras 1, 2 y 3).

FIGURA 1

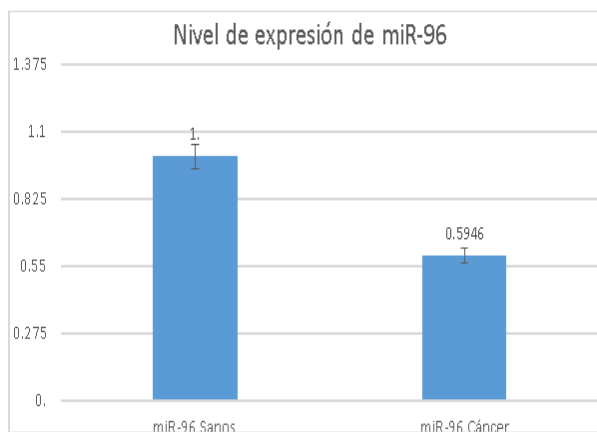


Figura 1. Nivel de expresión de **miR-96**. Donde se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con cáncer de vejiga vs pacientes sanos. *Fold Change 0.59.*

Figura 2. Nivel de expresión de miR10b5p. Donde se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre su perfil de expresión. *Fold Change 0.26.*

FIGURA 2

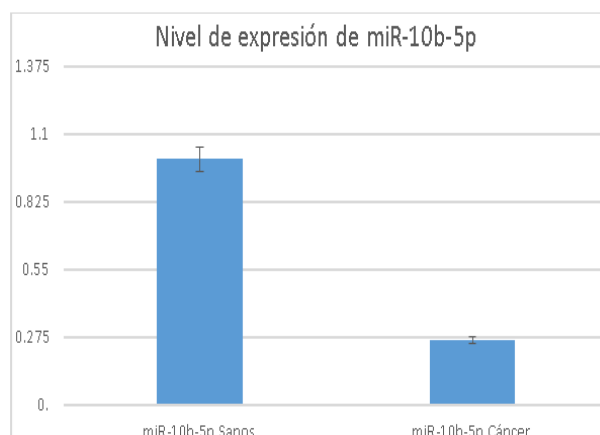


FIGURA 3

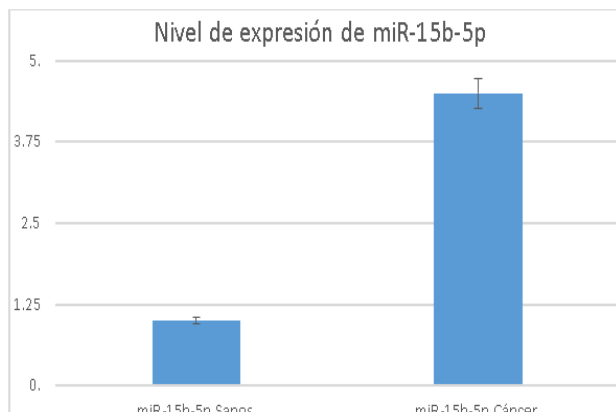


Figura 3. Nivel de expresión de miR15b5p. Donde se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con cáncer de vejiga vs pacientes sanos. *Fold Change 4.5*

DISCUSIÓN

Yamada y cols. En 2011 encontraron disminución significativa por etapas en la expresión de miR-96 y miR-183 con el avance del grado tumoral (miR-96, $P=0.0057$; y miR-183, $P=0.0036$) y el estadio patológico (miR-96, $P=0.0332$; y miR183, $P=0.0117$). Concluyendo que miR-96 y miR-183 en orina son marcadores tumorales prometedores para cáncer de urotelio. En particular, miR-96 puede ser un buen marcador de diagnóstico en combinación con citología urinaria.¹⁸ Lo que concuerda con nuestro estudio en el que logramos aislar y detectar miR-96 en muestras de suero de pacientes con cáncer de vejiga, encontrándolo con subexpresión, comparado con pacientes sanos.

En 2016 Motawi y cols. Midieron la expresión de tres miRNA diana (miR-92a, miR-100 y miR-143) utilizando el método cuantitativo de PCR en tiempo real. Los niveles plasmáticos de miR-92a, miR-100 y miR-143 fueron significativamente más bajos en pacientes con cáncer de vejiga que en el grupo control.¹⁹ En nuestro estudio no se amplificó ninguno de los miRNAs publicados en el artículo mencionado.

En 2017 Tolle. A. et. al Hicieron un estudio de revisión presentando una evaluación crítica de los datos de estudios previamente publicados de miRNAs en sangre, orina y exosomas como biomarcadores de cáncer de vejiga.²⁰ En 2019 Tolle et. al. Identificó la selección de tres miRNA elevados (miR15b5p, miR5905p, miR29b3p) y dos miRNA disminuidos (miR10b5p, miR1445p) como candidatos potenciales para miRNA para mayor validación en cáncer vesical. Finalmente se confirmó que miR15b5p y miR5905p discriminaban entre casos y controles de cáncer; sin embargo, para el monitoreo de cáncer vesical, ambos miRNAs no fueron adecuados ya que no se observó una disminución en los niveles de miRNA en algunos pacientes después de la extirpación del tumor. Sus resultados sugirieron que los miR15b5p y miR5905p circulantes tienen un potencial diagnóstico útil para tumores vesicales, pero

son bastante inadecuados como marcadores de monitoreo de la enfermedad.²¹ En nuestro estudio se encontró que miR15b5p estaba sobre expresado en los pacientes que presentaban cáncer de vejiga, y el miR-10b-5p se encontró sub expresado, lo cual está en relación con el estudio publicado por Tolle et. al, el resto de los miRNAs encontrados en este estudio, no fueron encontrados en el nuestro.

De manera similar a otros tipos de cáncer, el principal reto en cáncer de vejiga es identificar nuevos y confiables biomarcadores específicos para diagnóstico temprano, pronóstico y respuesta al tratamiento. La RTUV, generalmente se usa para establecer el diagnóstico y el pronóstico, sin embargo, es un método que es invasivo y en muchos casos tardío. Los nuevos biomarcadores brindarán nuevas herramientas para poder lograr una detección precoz, pronóstico y valoración de respuesta al tratamiento. Este estudio abre la puerta para identificar potenciales biomarcadores candidatos para ser utilizados en el diagnóstico temprano, pronóstico y potencial respuesta al tratamiento, tanto en sangre como en orina. Estos resultados requieren una confirmación adicional por estudios prospectivos más amplios y clínicamente controlados. Existen desafíos que se deben investigar antes del uso de miRNAs como biomarcadores de cáncer vesical en la práctica. Los resultados contradictorios entre los estudios pueden ser causados principalmente por las diferencias que existen en la metodología utilizada para analizar miRNAs o también por los métodos que son usados para la obtención del RNA. Debe de haber una optimización y estandarización de la metodología y los estudios futuros tendrán que confirmar las directrices a seguir. Se encuentran algunos miRNAs altamente expresados y desregulados en tejidos cancerosos sin embargo también pueden ser detectados en fluidos corporales como se realizó en este estudio. Existen miRNAs que han mostrado un potencial para servir como herramienta no invasiva para diagnóstico de cáncer vesical y predicción de la recurrencia y agresividad de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

La detección y cuantificación de miRNAs en plasma es potencialmente útil como biomarcadores de cáncer vesical para ser utilizados como marcador de diagnóstico y seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldman A. Manual de enfermería oncológica. Instituto Nacional del Cáncer Argentina 2014.
2. Organization WH. Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization; 2018. 2018.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians 2018;68:394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
4. Organization WH. Cancer control: knowledge into action. WHO guide for effective programmes: prevention: World Health Organization; 2007.

5. Helenius M, Brekkan E, Dahlman P, Lönnemark M, Magnusson A. Bladder cancer detection in patients with gross haematuria: computed tomography urography with enhancement-triggered scan versus flexible cystoscopy. *Scandinavian journal of urology* 2015;49:377-81. <https://doi.org/10.3109/21681805.2015.1026937>
6. Sánchez-Carbayo M, Urrutia M, Hernández-Cerceño ML, de Buitrago JMG, Navajo JA. Citoqueratinas (UBC y CYFRA 21-1) y proteínas de la matriz nuclear (NMP22) como marcadores tumorales en la orina en el diagnóstico del cáncer vesical. *Medicina Clínica* 2000;114:361-6. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(00\)71298-X](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(00)71298-X)
7. Schmitz-Dräger BJ, Droller M, Lokeshwar VB, et al. Molecular markers for bladder cancer screening, early diagnosis, and surveillance: the WHO/ICUD consensus. *Urologia internationalis* 2015;94:1-24. <https://doi.org/10.1159/000369357>
8. Rodríguez RHM, Rueda OB, Ibarz L. Tumor vesical: presente y futuro. *Medicina Clínica* 2017;149:449-55. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.06.009>
9. Prensner JR, Rubin MA, Wei JT, Chinnaiyan AM. Beyond PSA: the next generation of prostate cancer biomarkers. *Science translational medicine* 2012;4:127rv3-rv3. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003180>
10. Sawyers CL. The cancer biomarker problem. *Nature* 2008;452:548-52. <https://doi.org/10.1038/nature06913>
11. Yang W, Lee DY, Ben-David Y. The roles of microRNAs in tumorigenesis and angiogenesis. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology* 2011;3:140.
12. Cortez MA, Bueso-Ramos C, Ferdin J, Lopez-Berestein G, Sood AK, Calin GA. MicroRNAs in body fluids—the mix of hormones and biomarkers. *Nature reviews Clinical oncology* 2011;8:467. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.76>
13. Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs—microRNAs with a role in cancer. *Nature reviews cancer* 2006;6:259. <https://doi.org/10.1038/nrc1840>
14. Rico-Rosillo MG, Vega-Robledo GB, Oliva-Rico D. Importancia de los microARN en el diagnóstico y desarrollo de enfermedades. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 2014;52:302-7.
15. Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell research* 2008;18:997. <https://doi.org/10.1038/cr.2008.282>
16. 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. *The Prostate* 2019;79:88-95. <https://doi.org/10.1002/pros.23714>
17. Musquera M, Mengual L, Ribal MJ. Diagnóstico no invasivo en cáncer de vejiga: Nuevos marcadores moleculares y futuras perspectivas. *Archivos Españoles de Urología* 2013;1:487-94.
18. Yamada Y, Enokida H, Kojima S, et al. MiR-96 and miR-183 detection in urine serve as potential tumor markers of urothelial carcinoma: correlation with stage and grade, and comparison with urinary cytology. *Cancer science* 2011;102:522-9. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2010.01816.x>
19. Motawi TK, Rizk SM, Ibrahim TM, Ibrahim IAR. Circulating microRNAs, miR-92a, miR-100 and miR-143, as non-invasive biomarkers for bladder cancer diagnosis. *Cell biochemistry and function* 2016;34:142-8. <https://doi.org/10.1002/cbf.3171>
20. Tölle A, Blobel CC, Jung K. Circulating miRNAs in blood and urine as diagnostic and prognostic biomarkers for bladder cancer: an update in 2017. *Biomarkers in medicine* 2018;12:667-76. <https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0392>
21. Tölle A, Buckendahl L, Jung K. Plasma miR-15b-5p and miR-590-5p for distinguishing patients with bladder cancer from healthy individuals. *Oncology reports* 2019;42:1609-20. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7247>

Copyright (c) 2022 Cecil Paul Tarot Chocooj, José Gadú Campos Salcedo y Cristóbal Díaz Gómez.



Este texto está protegido por una licencia [Creative Commons 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Usted es libre para Compartir —copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato— y Adaptar el documento —remezclar, transformar y crear a partir del material— para cualquier propósito, incluso para fines comerciales, siempre que cumpla la condición de:

Atribución: Usted debe dar crédito a la obra original de manera adecuada, proporcionar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que tiene el apoyo del licenciante o lo recibe por el uso que hace de la obra.

[Resumen de licencia](#) - [Texto completo de la licencia](#)