

# Biomarcadores en el diagnóstico temprano y tratamiento de cáncer

## Biomarkers in the early diagnosis and treatment of cancer

Melissa Camacho-Sánchez<sup>1</sup>, Luis Alfredo Leandro-Vargas<sup>2</sup>, Montserrat Mendoza-Salas<sup>3</sup>, Natalie Meza-Gutiérrez<sup>4</sup>, Fabricio Montero-Zúñiga<sup>5</sup>

*Fecha de recepción: 22 de noviembre, 2021*

*Fecha de aprobación: 3 de abril, 2022*

Camacho-Sánchez, M; Leandro-Vargas, L.A; Mendoza-Salas, M; Meza-Gutiérrez, N; Montero-Zúñiga, F. Biomarcadores en el diagnóstico temprano y tratamiento de cáncer. *Tecnología en Marcha*. Vol. 36, N° 2. Abril-Junio, 2023. Pág. 109-117.

 <https://doi.org/10.18845/tm.v36i2.6002>

- 1 Estudiante de Ingeniería en Biotecnología, Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica. Correo electrónico: [melicxs@estudiantec.cr](mailto:melicxs@estudiantec.cr)  
 <https://orcid.org/0000-0002-8955-838X>
- 2 Estudiante de Ingeniería en Biotecnología, Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica. Correo electrónico: [luis03leandro@estudiantec.cr](mailto:luis03leandro@estudiantec.cr)  
 <https://orcid.org/0000-0003-1053-0083>
- 3 Estudiante de Ingeniería en Biotecnología, Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica. Correo electrónico: [montserrat@estudiantec.cr](mailto:montserrat@estudiantec.cr)  
 <https://orcid.org/0000-0003-1200-7456>
- 4 Estudiante de Ingeniería en Biotecnología, Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica. Correo electrónico: [nataliemgz1508@estudiantec.cr](mailto:nataliemgz1508@estudiantec.cr)  
 <https://orcid.org/0000-0002-5438-3014>
- 5 Estudiante de Ingeniería en Biotecnología, Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica. Correo electrónico: [fabriciomz24@estudiantec.cr](mailto:fabriciomz24@estudiantec.cr)  
 <https://orcid.org/0000-0002-9351-7775>

## Palabras clave

Antígeno prostático específico; miARN; hormona  $\beta$ -HCG; pruebas preclínicas; cáncer de próstata.

## Resumen

En el presente escrito se destaca la importancia que tienen los biomarcadores en el área biomédica para el desarrollo de tecnologías que permiten el diagnóstico temprano y tratamiento de enfermedades como el cáncer. Se recalcan tres de los biomarcadores para el cáncer que han demostrado ser efectivos para su tratamiento: el antígeno prostático específico (PSA), el cuál es de suma importancia al determinar recurrencias de cáncer de próstata y evaluar la respuesta al tratamiento, el micro ARN (miARN), el cual se muestra alterado en células cancerígenas, y la hormona  $\beta$ -HCG. Este último se puede emplear como marcador tumoral para varios tipos de cáncer y se ha determinado que esta hormona puede actuar como inhibidora de la apoptosis y estimula el crecimiento de células cancerígenas. Además, existe una relación directa entre la concentración de  $\beta$ -HCG y la agresividad del cáncer.

## Keywords

Prostate specific antigen; miRNA;  $\beta$ -HCG hormone; preclinical tests; prostate cancer.

## Abstract

In this paper points up the importance of biomarkers in the biomedical area for the development of technologies that allow early diagnosis and treatment of diseases such as cancer. Three of the biomarkers for cancer that have been shown to be effective for its treatment are highlighted: the prostate specific antigen (PSA), which is of utmost importance when determining recurrences of prostate cancer and evaluating the response to treatment, micro RNA (miRNA), which is altered in cancer cells, and the hormone  $\beta$ -HCG. The latter can be used as a tumor marker for various types of cancer and it has been determined that this hormone can act as an inhibitor of apoptosis and stimulate the growth of cellular cancers. Furthermore, there is a direct relationship between the concentration of  $\beta$ -HCG and the aggressiveness of the cancer.

## Introducción

El cáncer es una de las mayores problemáticas de salud, y una de las enfermedades que ocasionan más muertes a nivel mundial, siendo hoy en día la segunda mayor causa de muerte en los Estados Unidos [1],[2]. En 2020, el diagnóstico y tratamiento de cáncer se vieron obstaculizados por las medidas tomadas ante la incidencia de la enfermedad COVID-19, pudiendo ocasionar incluso un aumento en la mortalidad; sin embargo, estos efectos de la pandemia serán cuantificables hasta futuros años por el retraso de difusión de los datos de vigilancia basados en la población [3].

Los biomarcadores son alteraciones celulares, bioquímicas o moleculares que pueden llegar a ser cuantificables en medios biológicos tales como tejidos, células o fluidos corporales [4]. Estos se utilizan como indicadores del estado biológico para determinar de una manera objetiva el proceso fisiológico o patológico en el organismo, que ocurren tanto en la salud, enfermedad, como en otras situaciones [5]. Por lo tanto, en el campo de la salud humana, el desarrollo, validación y uso de los biomarcadores se incrementa cada vez más ya que la evaluación de una muestra biológica mediante el uso de biomarcadores permite establecer una relación

entre la etiología y la enfermedad, minimizando de esta manera efectos adversos; permitiendo así un diagnóstico adecuado, una intervención preventiva efectiva, desarrollo y evaluación de tratamientos y la identificación de individuos sensibles [6].

En investigaciones de cáncer, los biomarcadores hacen referencia a sustancias o procesos que son indicativos de procesos cancerígenos en el cuerpo [7]. En este caso, las investigaciones se han enfocado en entender las alteraciones que ocurren a nivel molecular. Durante la patogénesis y el desarrollo, las células cancerígenas adquieren alteraciones significativas en moléculas como ADN, ARN, miARN, ARNm y proteínas; por lo que en las metodologías para el diagnóstico de cáncer se han basado en estos cambios moleculares, inicialmente como una investigación básica y gradualmente trasladándose a su uso clínico [8].

En el presente documento se analiza algunos de los biomarcadores contra el cáncer que actualmente se perfilan en evaluaciones pre-clínicas como factibles y relevantes para el cáncer: el antígeno prostático específico (PSA), el micro ARN (miARN) y la hormona  $\beta$ -HCG. Para cada uno se analiza a nivel general su naturaleza molecular, cómo son capaces de cumplir una función de biomarcadores para la detección temprana y seguimiento de la enfermedad; además de abordar las principales ventajas, desventajas y limitaciones que se han reportado para su utilización.

## Biomarcadores y cáncer

El uso de biomarcadores de manera clínica se considera de bajo costo, simple, permite múltiples análisis en corto tiempo, ayuda a prevenir problemas éticos en pruebas clínicas, entre otros. Todos estos aspectos se consideran ventajas de los biomarcadores, lo que los hace atractivos en comparación a otros métodos clínicos [9]. En el área de la oncología se pueden utilizar como parámetros para predecir la supervivencia. De la misma forma, se utilizan en el diagnóstico temprano y en el monitoreo del tratamiento [10]. Un aspecto importante en la elección de biomarcadores para uso clínico es el seguimiento de pautas como las de Bradford Hill; las cuales ayudan a conocer la relación de este biomarcador con el trastorno clínico que con el que se desea trabajar. Además, se debe tomar en cuenta aspectos como: la validez clínica del proceso, la respuesta, grado de invasividad, que sea de bajo costo, fácil de ejecutar y tiempo para obtención de los resultados, etc. [9].

Algunos ejemplos de biomarcadores utilizados en el diagnóstico de distintos tipos de cáncer son los clínicos con los sitios metastásicos, de sangre con células T, fecales de microbiota intestinal, entre otros. Todos estos biomarcadores tienen grandes aportes en el pronóstico de la sobrevivencia y el monitoreo de tratamientos en distintos tipos de cáncer. Esto indica algunos de los beneficios del uso de estas pruebas clínicas para el diagnóstico y tratamiento del cáncer [11].

## PSA: Antígeno prostático específico

El PSA, antígeno prostático específico, o calicreína 3 humana (hK3), es una calicreína glandular con abundante expresión en la próstata codificada por *KLK3gene* [12], es producido principalmente por el epitelio acinar y ductal de la próstata y se secreta en la luz, donde su función es escindir la semenogelina I y II en el coágulo seminal [13].

El PSA medible que circula dentro de la sangre se encuentra unido a proteínas, como PSA complejo (cPSA), o de forma libre (no unido) (fPSA) [14]. En hombres sanos el PSA libre constituye el 20% - 30% del PSA total, mientras que el 5% aproximadamente corresponde al cPSA unido a proteasas séricas (principalmente ACT) [15], [16]. Esta fracción escindida está relativamente disminuida en el cáncer de próstata; es decir, el porcentaje de PSA libre es inferior

en hombres con cáncer de próstata y por el contrario la cantidad de PSA complejado es mayor en comparación con aquellos que tienen una próstata normal; por lo tanto, se recomienda determinar el PSA libre para evitar la realización de biopsias innecesarias [17] [18].

No obstante, para mejorar la especificidad del PSA en cáncer de próstata se recomienda la utilización de diferentes formas moleculares de PSA en suero como el cociente PSA total/PSA libre en donde la mayoría de los estudios emplean un cociente inferior a 20 como sospecha de neoplasia [19].

### Ventajas y limitaciones de su uso

A pesar de su utilidad, este biomarcador presenta varias limitaciones, principalmente la inespecificidad del aumento de los niveles de PSA, ya que no es exclusivo de neoplasia, la hipertrofia benigna de próstata, la prostatitis, los infartos prostáticos y las manipulaciones de la vía urinaria como las biopsias, cistoscopias o cirugías prostáticas son otras causas frecuentes de su elevación, por tanto, es necesario complementar esta prueba con el tacto rectal [18].

Esta baja especificidad provoca que su papel en la detección del cáncer sea controversial ya que se generan múltiples falsos positivos en pacientes con hiperplasia benigna de próstata (HPB) [12]; además, ninguna de las formas de PSA ha demostrado reducir el número de biopsias innecesarias, el riesgo de perder un cáncer tratable o mejorar los resultados clínicos [17].

A pesar de esto, la falta de especificidad de la prueba de PSA es menos crítica en el seguimiento de pacientes con un diagnóstico establecido, contribuyendo en la evaluación de la respuesta a las intervenciones terapéuticas y en la detección de la recidiva tumoral [20].

Por otro lado, es posible identificar un cáncer agresivo con el uso del panel de calicreína, que incluye la medición de PSA total,  $\beta$ PSA, iPSA (isoforma de  $\beta$ PSA que está intacto, inactivo), hK2; con ello se genera un cálculo de riesgo llamado 4Kscore que combina el historial de la biopsia con la edad del paciente y el tacto rectal, con ello se obtiene información sobre la probabilidad de tener un cáncer de próstata de alto riesgo con una puntuación de Gleason de 7 o superior [12]. La National Comprehensive Cancer Network recomendó el uso de esta prueba para la detección de cáncer de próstata agresivos en pacientes que nunca se han sometido a una biopsia o después de una biopsia negativa [12].

### MicroARN

Los microARN son fragmentos de ácido ribonucleico no codificantes que regulan la expresión génica. Están involucrados en una variedad de procesos biológicos que regulan la actividad celular incluyendo la proliferación celular, la apoptosis, respuestas al estrés, entre otros [21], [22]. Se pueden utilizar como potenciales biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de una variedad de enfermedades como el cáncer, trastornos neurológicos, enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo II [23].

Mediante el uso de métodos de creación de perfiles de alto rendimiento, se han detectado diferencias en el miARNoma (complemento completo de miARN en un genoma) en tejidos normales versus tejidos enfermos con diferentes etapas de afectación. Estas diferencias con frecuencia recurren en marcas de miARN específicas del tumor, que son muy útiles para diagnosticar el tejido de origen de la neoplasia pues tienen una alterada expresión de miARN (subrepresentados o sobreexpresados) y, en ocasiones, también subtipos de tumores específicos [21], [23].

Los miARN son transcritos por una ARN polimerasa II en un precursor llamado pri-miARN. Una ribonucleasa de dsRNA específica llamada Drosha en conjunto con su pareja vinculante (DGCR8) divide el pri-miRNA en un precursor de ARN en forma de horquilla (llamado pre-miRNA). Este mismo es trasladado hacia el citoplasma mediante el exportin 5, el cual es escindido en un dúplex de 18-24 nt por un complejo ribonucleoproteico (compuesto por una ribonucleasa III (Dicer) y una proteína de unión al ARN de respuesta transactivante del VIH-1 (TRBP)). Finalmente, este dúplex interactúa con un grande complejo proteico llamado complejo silenciador inducido por ARN que impulsa una hebra del dúplex (llamado miARN maduro) hacia la región 3' no traducida del ARNm diana [21], [22].

En general, el propósito de los miARN es modular la expresión del ARNm diana ya sea por escisión de ARNm o por represión traduccional. Sin embargo, se ha descubierto que los miARN también pueden aumentar la expresión de un ARNm diana y apuntar a varias transcripciones diferentes. Por ejemplo, se ha demostrado que un grupo de dos miARNs pueden afectar la expresión de aproximadamente el 14% del genoma humano en una línea celular leucémica [21].

Avances recientes en el campo de los microARN sugieren que la variación genética o polimorfismos presentes en miARNs están asociados con la prognosis o progresión de enfermedades y también están relacionados con las diferentes respuestas a los fármacos, lo cual permite que surjan herramientas poderosas para estudiar la biología de las enfermedades [23]. Por ejemplo, se ha observado que los miARN se expresan diferentemente en la sangre de pacientes con cáncer en comparación a donadores sanos, proporcionando una justificación para la detección de miARN y la circulación de biomarcadores diagnósticos y pronósticos [21].

### Ventajas y limitaciones de su uso

Una gran ventaja es que el análisis de la expresión de miARN se puede realizar con éxito en muestras menos conservadas, tales como tejidos fijados con formol o incrustadas en parafina [21].

La detección de miARN exosómicos en el microambiente tumoral puede proporcionar una mejor herramienta para el desarrollo de nuevos tratamientos personalizados para pacientes con cáncer. La detección de miARN-polimorficos y variantes de miARN pueden ayudar a mejorar el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los pacientes, pues están involucrados estrechamente en la tumorigenesis y su pronóstico [23]. Los niveles de miARN tienden a estar asociados a la ocurrencia y progresión de distintos tipos de cáncer, como el de hígado, y los miARN son característicos porque pueden ser regulados anormalmente por modificaciones epigenéticas, como alteraciones en la metilación del ADN, modificaciones de ARN e histonas, que en última instancia conducen a la transformación de células malignas [24]. Además, su investigación tiene profundas implicaciones en los campos de la farmacocinética genómica y medicina de precisión, por ejemplo, al estudiar cómo la propia herencia genética de miARN-polimorficos de cada individuo puede afectar la respuesta del cuerpo a los medicamentos [23].

Una desventaja es que, a pesar de varias estrategias que se han propuesto para identificar experimentalmente genes diana de miARN, no hay métodos en la actualidad completamente reproducibles que logren abordar este problema. La identificación del gen diana de miARN sigue siendo uno de los mayores desafíos en investigación funcional de miARN [21]. Quedan todavía múltiples transcripciones de miARN por ser investigadas, se necesitan investigaciones más fundamentales para entender exactamente las funciones del miARN y sus roles funcionales en la biología del cáncer. Adicionalmente, es necesario aclarar aún más las posibles funciones biológicas de los miARN circulantes, particularmente los mecanismos de miARN que contienen cuerpos multivesiculares (MVBs) para: la comunicación célula-célula, evasión inmunitaria

tumoral y los microambientes tumorales, pues todavía son elusivos. Además, los métodos para su detección deben ser más optimizados, para asegurarse que sean constantes y de confianza, utilizando un tamaño de muestra lo suficientemente grande [22].

## Hormona BETA HCG

La HCG es una hormona glicoproteica compuesta por 2 subunidades unidas por enlaces no covalentes ( $\alpha$  y  $\beta$ ). La subunidad  $\alpha$  es común, mientras que la subunidad  $\beta$  ( $\beta$ -hCG) es exclusiva de la hCG y le confiere actividad biológica a la hormona [25], [26]. Además, la  $\beta$ -HCG es una molécula con función independiente [27].

Se ha demostrado que la presencia de  $\beta$ -HCG libre constituye un potencial marcador producido por una variedad de tumores [27]. El nivel de concentración de esta hormona sirve como marcador clínico asociado con el cáncer de testículo, páncreas y próstata, así como con el embarazo [26]. Adicionalmente, algunos hallazgos muestran la relación de pacientes positivos para hCG con un tipo determinado de cáncer epitelial. Esto está sumamente relacionado con la introducción de un radioinmunoensayo que detecta la subunidad libre de hCG, además de la hormona intacta. Una extensa caracterización inmunoquímica ha demostrado que, si bien la placenta y los tumores de células germinales producen abundantemente hCG intacta, es la subunidad  $\beta$  libre la que es producida de forma predominante por tumores epiteliales comunes [28]. Se considera que un paciente presenta una concentración normal de  $\beta$ -hCG cuando esta es  $\leq 5$  IU/L y se considera elevada cuando es mayor a dicho valor [29].

Se ha reportado que la  $\beta$ -hCG puede inhibir la apoptosis o estimular el crecimiento de células cancerosas. Además, los niveles séricos elevados de  $\beta$ -hCG se correlacionan con una mayor agresividad del cáncer [29]. Sobre esto, se ha informado que la  $\beta$ -hCG disminuye la expresión de E-cadherina, lo que provoca la migración e invasión de las células del cáncer de próstata [27].

### Ventajas y limitaciones de su uso

Como se mencionó anteriormente, el uso de este biomarcador presenta la ventaja de que existe una relación directa entre la concentración de  $\beta$ -hCG y la severidad de la afección. De esta manera, se puede tener una noción de la prognosis del paciente y, por lo tanto, del tratamiento requerido. Asimismo, se pueden medir los niveles de la hormona antes, durante y después del tratamiento para determinar su efectividad [30].

Por otro lado, existe una desventaja significativa en lo que respecta a la  $\beta$ -hCG como biomarcador y es que esta es poco específica y presenta baja sensibilidad. Debido a esta razón, se debe aplicar en conjunto con otros exámenes clínicos y no como prueba única [30].

Otro factor importante a considerar es la existencia de una condición llamada Síndrome de hCG Familiar. Este corresponde a una enfermedad hereditaria poco común que se presenta tanto en hombres como mujeres con una prevalencia estimada de 1 por cada 60000 habitantes. Las personas afectadas producen una forma de hCG mutada con numerosas alteraciones en la región del péptido C-terminal, que dan como resultado niveles de hCG persistentemente elevados (10-200 UI/L) que pueden llevar a sospechar de embarazo o cáncer en la persona afectada. Por lo tanto, se requiere la confirmación de los niveles de hCG en suero y orina con diferentes ensayos de la mano con observaciones clínicas para, así, no determinar un diagnóstico incorrecto [31].



## Conclusiones y perspectivas futuras

El uso de los biomarcadores de manera clínica para el diagnóstico y monitoreo del tratamiento del cáncer es una alternativa no invasiva, de bajo costo y de mayor facilidad en comparación a otros métodos clínicos. Sin embargo, es necesario tomar en cuenta aspectos importantes como la relación del biomarcador con la enfermedad con la que se quiere trabajar.

Los marcadores moleculares como el PSA no son completamente específicos y precisos, por tanto, no reemplaza la biopsia prostática para realizar un diagnóstico de cáncer de este órgano [18], ya que, según sea el caso, un valor alto o bajo no implica necesariamente la existencia o ausencia de un cáncer de próstata. Sin embargo, el PSA sigue siendo sumamente útil para evaluar la respuesta al tratamiento, determinar la extensión del cáncer e incluso detectar tumores de alto riesgo [17].

En el caso de la  $\beta$ -hCG, esta puede ser utilizada para determinar distintos tipos de cáncer. Sin embargo, presenta la desventaja de ser poco específica y presentar baja sensibilidad, por lo que solo se puede aplicar en conjunto con otras pruebas. En contraparte, puede ser muy útil para comprobar la severidad del cáncer, debido a que existe una correlación entre la cantidad de  $\beta$ -hCG y la gravedad del padecimiento.

Desafortunadamente, el campo de los biomarcadores está estancado y la mayoría de los biomarcadores propuestos se han dejado abandonados o no han logrado ser validados clínicamente por falta de robustez en los ensayos pre-clínicos necesarios para su implementación clínica [32]. Sin embargo, el continuo estudio de estas moléculas para el tratamiento de cáncer puede guiar a alcanzar el objetivo de las terapias personalizadas del cáncer, las cuales pretenden brindar la droga correcta en el momento indicado [33]. Esto se puede alcanzar gracias a marcadores de pronóstico, que permiten determinar el tipo de alteración y la agresividad de la enfermedad; los marcadores predictivos, que permiten predecir la respuesta o resistencia a terapias específicas, y marcadores farmacodinámicos, que permiten identificar pacientes que son más propensos a desarrollar efectos secundarios no deseados ante diversas terapias [34].

Por lo tanto, desarrollar estudios sobre los biomarcadores para el tratamiento de cáncer y realizar las pruebas clínicas para su validación puede conllevar al desarrollo de terapias y tratamientos efectivos para diversas enfermedades que son de difícil tratamiento, como lo es el caso del cáncer, por lo que el avance en esta área es de gran importancia para la industria biomédica y la calidad de vida de los pacientes.

## Referencias

- [1] F. Islami, A. Goding Sauer, K.D. Miller, R.L. Siegel, S.A. Fedewa, E.J. Jacobs, et al. "Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States". *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. vol. 68, no.1, pp: 31–54, 2018
- [2] X. Wang, K.E. Kaczor-Urbanowicz, D.T.W. Wong, "Salivary biomarkers in cancer detection". *Medical Oncology. Humana Press Inc.*, vol. 34, 2017.
- [3] R.L. Siegel, K.D. Miller, H.E. Fuchs, A. Jemal, "Cancer Statistics, 2021". *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. vol. 71, no. 1, pp: 7–33, 2021.
- [4] R. Mayeux, "Biomarkers: Potential Uses and Limitations". *The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, vol. 1, no. 2, pp: 182-188, 2004.
- [5] G. Palacios, R. Pedrero-Chamizo, N. Palacios, B. Maroto-Sánchez, S. Aznar, M. González-Gross, "Biomarcadores de la actividad física y del deporte". *Rev Esp Nutr Comunitaria*. vol. 21, pp: 235–42, 2015.
- [6] V. Arango, S. Sandra, "Biomarcadores para la evaluación de riesgo". *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*, vol. 30, no. 1, pp:75–82, 2012.

- [7] M. Verma, S. Rosenfeld, "Challenges for Biomarkers in Cancer Detection". *Annals of The New York Academy of Sciences*. vol. 1022, pp: 9–16, 2004.
- [8] S. Sethi, S. Ali, P.A. Philip, F.H. Sarkar, "Clinical advances in molecular biomarkers for cancer diagnosis and therapy". *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 14, pp. 71–84, 2013.
- [9] J. K. Aronson and R. E. Ferner, "Biomarkers—A General Review," *Current Protocols in Pharmacology*, vol. 76, no. 1, 2017. doi: 10.1002/cpph.19.
- [10] J. L. da Silva, N. C. Cardoso Nunes, P. Izetti, G. G. de Mesquita, y A. C. de Melo, "Triple negative breast cancer: A thorough review of biomarkers," *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, vol. 145, p. 102855, 2020. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.102855.
- [11] K. Buder-Bakhaya and J. C. Hassel, "Biomarkers for Clinical Benefit of Immune Checkpoint Inhibitor Treatment—A Review From the Melanoma Perspective and Beyond," *Frontiers in Immunology*, vol. 9, 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.01474.
- [12] X. Filella y L. Foj, "Prostate Cancer Detection and Prognosis: From Prostate Specific Antigen (PSA) to Exosomal Biomarkers". *Int J Mol Sci*, vol. 17, no. 11, pp. 1784, Oct. 2016. doi: <http://doi.org/10.3390/ijms17111784>
- [13] H. Lilja, J. Oldbring, G. Rannevik y C. Laurell, "Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen". *J Clin Invest*, vol. 80, no. 2, pp. 281-285, 1987. doi: 10.1172/JCI113070.
- [14] M. B. Gretzer y A. W. Partin, "PSA markers in prostate cancer detection". *Urol Clin North Am*, vol. 30, no. 4, pp. 677-686, Nov. 2003. doi: 10.1016 / s0094-0143 (03) 00057-0.
- [15] U. H. Stenman, J. Leinonen, H. Alfthan, S. Rannikko, K. Tuhkanen y O.A. Alfthan, "Complex between Prostate-specific Antigen and  $\alpha$ 1-Antichymotrypsin Is the Major Form of Prostate-specific Antigen in Serum of Patients with Prostatic Cancer: Assay of the Complex Improves Clinical Sensitivity for Cancer". *Cancer Res*, vo. 51, no. 1, 1991.
- [16] S. P. Balk, Y. J. Ko y G. J. Bubley, "Biology of Prostate-Specific Antigen". *J Clin Oncol*, vol. 21, no. 2, pp. 383-91, Sep. 2016. doi: 10.1200 / JCO.2003.02.083
- [17] M. Adhyam y A. K. Gupta, "A Review on the Clinical Utility of PSA in Cancer Prostate". *Indian J Surg Oncol*, vol. 3, no. 2, pp. 120-129, Jun. 2012. doi: 10.1007 / s13193-012-0142-6.
- [18] I. Hermida Lazcano, et ál., "Marcadores Tumorales". *Rev Clin Med Fam*, vo. 9, no. 1, pp. 31-42, Feb. 2016.
- [19] E. Gregorio, et ál., "Comparison between PSA density, free PSA percentage and PSA density in the transition zone in the detection of prostate cancer in patients with serum PSA between 4 and 10 ng/ml". *Int Braz J Urol*, vol. 33, no. 2, pp. 151-160, 2007. doi: 10.1590 / s1677-55382007000200004.
- [20] C. M. Sturgeon, et ál., "National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast, and Ovarian Cancers". *Clin Chem*, vol. 54, no. 12, pp. e11-79., Dic. 2008. doi: 10.1373 / clinchem.2008.105601.
- [21] M. Fabbri, "miRNAs as molecular biomarkers of cancer". *Expert Review of Molecular Diagnostics*, vol. 10, no. 4, pp. 435-444, 2010. doi: 10.1586/erm.10.27
- [22] H. Lan, H. Lu, X. Wang, H. Jin, "MicroRNAs as potential biomarkers in cancer: opportunities and challenges". *BioMed Research International*, vol. 2015, Article ID 125094, 2015. doi: 10.1155/2015/125094
- [23] P.J. Mishra, "MicroRNAs as promising biomarkers in cancer diagnostics". *Biomark Res*, vol. 2, no. 19, 2014. doi: 10.1186/2050-7771-2-19
- [24] R. Ma, M. Zhao, X. Zou, J. Zhou and Z. Bai, "MicroRNA polymorphism: A target for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma? (Review)". *Oncol Lett.*, vol. 21, no. 4, 2021 doi: 10.3892/ol.2021.12586
- [25] A.C. Kölbl, K. Schlenk, N. Behrendt, U. Andergasse, "The importance of hcg in human endometrial adenocarcinoma and breast cancer". *International Journal of Biological Markers*, vol 33, no. 1, pp. 33-39, 2018.
- [26] C. Haslam, S. Damiani, T. Whitley, P. Davey, E. Ifeakor, S. Awan, "Label-Free Sensors Based on Graphene Field-Effect Transistors for the Detection of Human Chorionic Gonadotropin Cancer Risk Biomarker". *Diagnostics*, vol. 8, no. 1, 2018.
- [27] Z. Li, C. Li, L. Du, Y. Zhou, W. Wu, "Human Chorionic Gonadotropin  $\beta$  Induces Migration and Invasion via Activating ERK1/2 and MMP-2 in Human Prostate Cancer DU145 Cells". *PLoS ONE*, vol. 8, no. 2, 2013.
- [28] R.K. Iles, P.J. Delves, S.A. Butler, "Does hCG or hCG $\beta$  play a role in cancer cell biology?" *Molecular and Cellular Endocrinology*, vol. 329, no. 1-2, pp. 62–70, 2010.



- [29] S.K. Sengodan, R. Nadhan, R.S. Nair, S.K. Hemalatha, V. Somasundaram, R.R. Sushama, et al., "BRCA1 regulation on  $\beta$ -hCG: A mechanism for tumorigenicity in BRCA1 defective breast cancer". *Oncogenesis*, vol. 6, no. 9, 2017.
- [30] J.C. Marchán, "Gonadotropina coriónica humana, una hormona versátil y un marcador tumoral esencial en cáncer testicular de células germinales no seminomatosas". *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*, vol. 6, no. 2, pp. 107–113, 2019.
- [31] C. Nwabuobi, S. Arlier, F. Schatz, O. Guzeloglu-Kayisli, C.J. Lockwood, U.A. Kayisli, "hCG: Biological functions and clinical applications". *International Journal of Molecular Sciences*, vol.18, no.10, pp. 1–15, 2017.
- [32] K. Mäbert, M. Cojoc, C. Peitzsch, I. Kurth, S. Souchelnytskyi, A. Dubrovská, "Cancer biomarker discovery: Current status and future perspectives". *International Journal of Radiation Biology*. vol. 90, no.8, pp:659–77, 2014.
- [33] A. Mordente, E. Meucci, G.E. Martorana, A. Silvestrini, "Cancer biomarkers discovery and validation: State of the art, problems and future perspectives". *Advances in Experimental Medicine and Biology*. pp: 9–26, 2015.
- [34] A. Kretschmer, D. Tilki, "Biomarkers in prostate cancer – Current clinical utility and future perspectives". *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, vol. 120, pp: 180–93, 2017.