

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



Evaluación del ARN circular (circRNA) como futuro biomarcador de
cáncer de mama: una revisión sistemática

AUTOR: Romero Díaz, Sonia María

TUTOR: Berna Erro, Alejandro

Departamento y Área: Bioquímica y Biología

Molecular **Curso académico 2024 - 2025**

Convocatoria de Julio

INDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	7
Hipótesis.....	9
Objetivos.....	10
MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	11
Criterios de inclusión y exclusión.....	12
Extracción de datos.....	13
RESULTADOS.....	13
Descripción de los artículos.....	13
Funciones del ARN circular en el cáncer de mama.....	17
1. Esponjamiento de microARN (miRNA sponging).....	17
2. Unión a proteínas y formación de complejos funcionales.....	18
3. Regulación de la transcripción y traducción.....	18
CircRNA en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico.....	19
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIONES.....	29
BIBLIOGRAFÍA.....	30
ANEXO.....	34

RESUMEN

Introducción

El cáncer de mama constituye actualmente una de las principales causas de mortalidad de mujeres jóvenes a nivel mundial. Las técnicas de cribado actuales, como la mamografía, presentan algunas limitaciones, especialmente en grupos de mujeres jóvenes que poseen una alta densidad mamaria. En este contexto, los ARN circulares (circRNA), debido a la alteración de su expresión en casos de cáncer, su gran estabilidad estructural y a la ventaja de su detección en fluidos de forma no invasiva, han suscitado un gran interés, promoviendo investigaciones que estudian su uso como nuevos biomarcadores de cáncer.

Objetivo

Este trabajo pretende resumir los resultados de estudios recientes que sugieren una vinculación de la expresión alterada de ARN circular (circRNA) con el cáncer de mama, y de evaluar, por tanto, su potencial uso como futuro biomarcador.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica publicada entre 2020 y 2025. Se seleccionaron estudios originales que evaluaban la expresión de circRNA en pacientes con cáncer de mama, utilizando técnicas como qRT-PCR en muestras humanas (suero, plasma, tejido tumoral). Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión para asegurar la validez de los estudios.

Resultados

Se incluyeron nueve estudios con más de 700 pacientes. Los circRNA analizados mostraron una expresión diferencial significativa entre pacientes y controles. En la mayoría de los estudios, se observaron valores elevados de AUC (en la mayoría de ellos $>0,8$), junto con sensibilidades y especificidades altas. Además, algunos circRNA se asociaron con variables clínicas como metástasis, resistencia a tratamiento y pronóstico desfavorable.

Conclusiones

Los ARN circulares (circRNA) muestran una expresión diferencial estadísticamente significativa en pacientes con cáncer de mama, asociándose con parámetros clínicos como el estadio tumoral, la respuesta al tratamiento y el pronóstico. Diversos estudios reportan altos valores de sensibilidad y especificidad, superando a biomarcadores convencionales. Su detección en muestras no invasivas refuerza su potencial como herramienta diagnóstica, pronóstica y terapéutica. A pesar de los resultados prometedores, se requieren estudios multicéntricos con mayor tamaño muestral para validar su uso en la clínica.

Palabras clave: circRNA, cáncer de mama, biomarcadores, diagnóstico, pronóstico, tratamiento, qRT-PCR.

ABSTRACT

Introduction

Breast cancer is currently one of the leading causes of mortality among young women worldwide. Current screening techniques, such as mammography, present certain limitations, especially in young women with high breast density. In this context, circular RNAs (circRNAs), due to their altered expression in cancer cases, their high structural stability, and the advantage of being detectable in body fluids through non-invasive methods, have generated significant interest, encouraging research into their potential use as novel cancer biomarkers.

Objective

This study aims to summarize the results of recent research suggesting a link between altered expression of circular RNA (circRNA) and breast cancer, and to evaluate its potential use as a future biomarker.

Methodology

A systematic review of scientific literature published between 2020 and 2025 was conducted. Original studies evaluating circRNA expression in patients with breast cancer were selected, using techniques such as qRT-PCR in human samples (serum, plasma, or tumor tissue). Inclusion and exclusion criteria were applied to ensure the scientific validity of the selected studies.

Results

Nine studies including more than 700 patients were analyzed. The circRNAs evaluated showed a significant differential expression between patients and healthy controls. In most studies, high AUC values were observed (in most of them >0.8), along with high sensitivity and specificity. Additionally, some circRNAs were associated with clinical variables such as metastasis, treatment resistance, and poor prognosis.

Conclusion

Circular RNAs (circRNAs) exhibit significantly altered expression in breast cancer patients and are associated with clinical factors such as tumor stage, treatment response, and prognosis. Several studies report high sensitivity and specificity values, outperforming conventional biomarkers. Their detection in non-invasive samples supports their potential as diagnostic, prognostic, and therapeutic tools. Despite promising results, larger multicenter studies are needed to validate their clinical application.

Keywords: circRNA, breast cancer, biomarkers, diagnosis, prognosis, treatment, qRT-PCR.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama constituye una de las causas principales de morbilidad y mortalidad mundial. En el año 2022, fueron diagnosticados alrededor de 2.300.000 nuevos casos, convirtiéndose en el segundo tumor más prevalente en la población mundial, después del cáncer de pulmón y en el año 2023, fue la primera causa de fallecimiento por cáncer en mujeres, con un resultado de 6429 decesos ¹. Al finalizar el año 2025, en nuestro país, se estima que serán diagnosticados aproximadamente 38.000 nuevos casos, siendo la neoplasia más frecuente en mujeres ¹. Debido a alteraciones en factores reproductivos, ambientales y hábitos de vida, se ha informado de un aumento gradual de la incidencia en pacientes jóvenes ². En mujeres de menos de 45 años, se calculan un total de más de 10.000 casos de nuevos diagnóstico oncológicos en 2025, siendo el más usual el diagnóstico de cáncer de mama ¹.

La tasa de supervivencia neta a cinco años en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama es del 86%, siendo una de las tasas de supervivencia más elevadas entre los diferentes tipos de tumores sólidos ¹. Sin embargo, la alta incidencia de la enfermedad conduce a un número elevado de muertes por cáncer de mama en valores absolutos. La detección temprana en las fases iniciales, o incluso antes de que se evidencien los primeros síntomas, es esencial para aumentar la supervivencia a la enfermedad. Con herramientas como el cribado, se consigue una mejora de la supervivencia global, permitiendo alcanzar la tasa de supervivencia mencionada anteriormente. Sin embargo, este cribado, que principalmente se realiza mediante mamografía, presenta una serie de limitaciones a considerar.

Principalmente, estas limitaciones se pueden observar en mujeres con una densidad mamaria superior, lo que es común en mujeres jóvenes. Para este conjunto de mujeres, la sensibilidad de la prueba presenta se encuentra disminuida, lo que significa un mayor porcentaje de falsos negativos, y que conlleva a un aumento del retraso diagnóstico ³. Otro de los inconvenientes del cribado por mamografía es la falta de precisión en el riesgo de recidiva o las limitaciones a la hora de valorar de forma dinámica la respuesta al tratamiento de las pacientes ³.

Con el objetivo de buscar soluciones a estas limitaciones, se inicia una búsqueda e investigación para la identificación de nuevos biomarcadores moleculares que permitan una detección más temprana y específica. Los ARN circulares constituyen una herramienta prometedora para este cometido.

Los circRNA pertenecen al conjunto de ARN no codificante, que son generados a partir de un proceso de empalme inverso o *back-splicing*. Este proceso resulta en una molécula en forma de anillo, sin extremos libres, que les confiere una gran estabilidad a la degradación por exonucleasas, muy común en moléculas de ARN lineal cuya función es regular su vida media, y que, por lo tanto, alarga su vida media en la célula ⁴.

Los circRNA presentan cuatro funciones descritas: función como esponjas de microARN (miARN), interacción con proteínas, regulación de la transcripción, e incluso en algunos casos, la codificación de péptidos. Estas funciones forman parte de procesos biológicos, por ejemplo, mecanismos que ayudan la transformación celular maligna⁴.

Recientemente, se han evidenciado en múltiples estudios la expresión alterada de circRNA en biopsias de tejido tumoral mamario, con diferencias significativas con respecto a la expresión en tejidos adyacentes sanos. La sobreexpresión de circRNA en estas muestras está asociada a características como el estadio, el tamaño tumoral, metástasis o la respuesta al tratamiento ⁵.

Un aspecto relevante que favorece el uso de los circRNA como nuevos biomarcadores moleculares es su fácil detección en fluidos biológicos como sangre, saliva e incluso orina, debido a su, anteriormente mencionada, estabilidad estructural. Esta característica favorece su análisis mediante técnicas como la PCR cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR), lo que permite la realización de biopsias líquidas no invasivas, más sencillas, con menor riesgo, más baratas y que resultan útiles para el diagnóstico, el seguimiento de la respuesta terapéutica y la predicción del pronóstico y recidivas ⁶.

Esta revisión sistemática recoge y resume los resultados de estudios recientes que relacionan la expresión alterada de circRNA con el cáncer de mama y valora su potencial como futuro biomarcador de dicha enfermedad.

Hipótesis

Nuestra hipótesis de partida es que existen estudios suficientes que avalan que la sobreexpresión o subexpresión de los circRNA se asocia significativamente a la presencia de las células cancerosas de los tumores mamarios. Igualmente, se

plantea que dichas alteraciones podrían estar relacionadas con el curso y evolución de la enfermedad, la respuesta terapéutica, el pronóstico y el riesgo de recidiva de la enfermedad. Estos datos indicarían su utilidad como biomarcadores en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico clínico de los pacientes.

Objetivos

El objetivo principal de esta revisión sistemática es valorar la utilidad clínica de los circRNA como biomarcador para el diagnóstico de cáncer de mama. Para ello estudiaremos si hay asociaciones significativas entre la expresión de circRNA y la presencia de enfermedad en pacientes con cáncer de mama, usando datos concretos y seleccionando, dentro de la literatura científica reciente, aquellos estudios que aporten información para ello.

Se busca determinar si el conjunto de evidencia permite extraer una conclusión clara sobre el potencial del circRNA como biomarcador diagnóstico, terapéutico y pronóstico de cáncer de mama.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para cumplir los objetivos planteados, se utilizó una estrategia de búsqueda científica, estableciendo criterios claros de inclusión y exclusión para los resultados obtenidos de la búsqueda y así, asegurar la calidad científica de los estudios seleccionados.

Estrategia de búsqueda bibliográfica

La búsqueda se realizó entre los meses de Febrero y Mayo de 2025 en las bases de datos científicas PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science. Se utilizaron la combinación de palabras clave y descriptores en inglés: **“circular RNA” OR “circRNA” AND “breast cancer” AND (“biomarker” OR “diagnosis” OR “treatment” OR “prognosis” OR “expression”)**.

Se limitó la búsqueda a artículos publicados entre 2020 y 2025, para asegurar resultados actuales. La búsqueda inicial derivó en 432 artículos. Se eliminaron duplicados y se aplicó una primera criba de estudios basándose en la hipótesis y los objetivos establecidos, lo que derivó en la selección de 32 artículos para la revisión del texto completo. Finalmente, al aplicar los criterios que se presentarán a continuación, se incluyeron 9 estudios originales que cumplían con los requisitos (Figura 1).

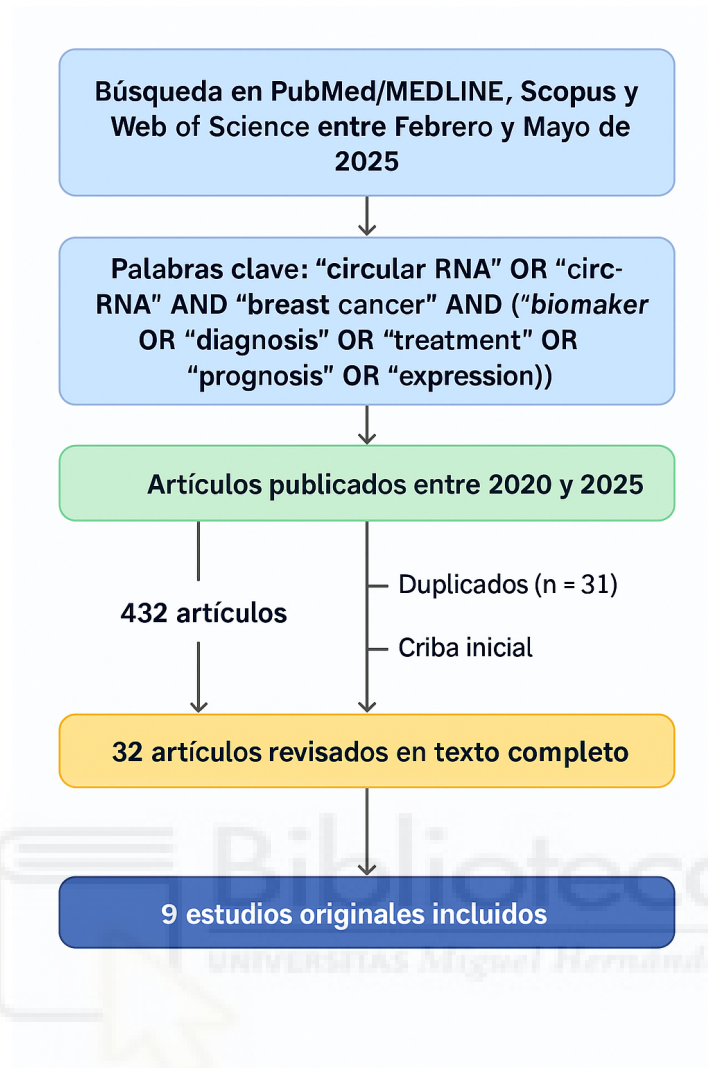


Figura 1. Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda bibliográfica y proceso de selección de estudios incluidos en la revisión.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron estudios que:

- Evaluaran la expresión de circRNA en pacientes humanos con cáncer de mama.
- Analizaran muestras clínicas como suero, plasma o tejido tumoral.
- Utilizaran qRT-PCR como técnica de detección cuantitativa.

- Presentaran datos estadísticos interpretables, como valores de
 - p (Valor de Probabilidad)
 - AUC (Area Under the Curve): Es el área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic), que mide la capacidad de un modelo de clasificación para discriminar entre enfermo y no enfermo.
 - HR (Hazard Ratio)
- Estuvieran publicados entre 2020 y 2025.

Se excluyeron estudios realizados exclusivamente en modelos animales o in vitro, investigaciones puramente bioinformáticas sin validación experimental, revisiones narrativas, cartas al editor y resúmenes de congresos.

Extracción de datos

La información extraída de los artículos seleccionados fue el tipo de muestra, número de pacientes y controles, técnica de laboratorio utilizada, tipo de circRNA analizado y asociaciones con variables clínicas como estadio, metástasis y respuesta al tratamiento. Además, se recopilaron datos estadísticos clave para comparar con solidez los hallazgos.

RESULTADOS

Descripción de los artículos

En esta revisión sistemática se han incluido 9 artículos científicos y originales publicados entre 2020 y 2025. En los artículos se analizó la relevancia clínica de

diversos ARN circulares en pacientes con cáncer de mama. Los estudios comprenden un total de aproximadamente 716 muestras de pacientes diagnosticados. Se incluyen casos que presentan distintos estadios clínicos, casos con afectación ganglionar y casos triple negativo (TNBC), además de las muestras obtenidas de controles sanos.

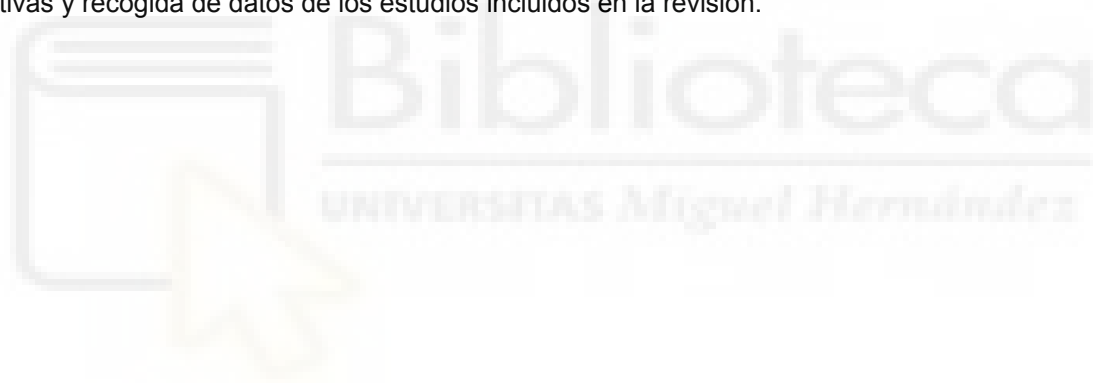
La técnica predominante para la extracción de muestras es la qRT-PCR, que detectó y cuantificó la expresión alterada de los circRNAs en muestras de suero, plasma y tejido tumoral. Algunos de los estudios también incluyeron análisis complementarios en líneas celulares.

En términos generales, los artículos evidencian, mayoritariamente, la sobreexpresión significativa de varios tipos de circRNA entre pacientes y controles. Los niveles de expresión de algunos estudios se encuentran relacionados con variables clínicas como el tamaño tumoral, metástasis ganglionares o respuesta al tratamiento. En la mayoría de estudios, se presentan valores de AUC superiores a 0,8, indicando una buena capacidad discriminativa en el diagnóstico, que se relaciona con la supervivencia libre de progresión, indicando también una buena capacidad pronóstica. Adicionalmente, en diversos estudios se valoró su utilidad en el seguimiento terapéutico de la enfermedad.

Estudio	circRNA	Tipo de muestra	N° Pacientes / Controles	Método	Expresión	AUC	Sensibilidad	Especificidad
Omid-Shafaat et al. (2021) ¹⁰	circ-ELP3 / circ-FAF1	Suero	78 / 20	qRT-PCR	↑ circ-ELP3, ↓ circ-FAF1	0.733 / 0.787/ 0,891(combina do)	96% (combinados)	62% (combinados)
Bahadoran et al. (2025) ¹¹	circHIPK3	Plasma	95 / 93	qRT-PCR	↑ en pacientes	0.8087	74.4%	80.3%
Li et al. (2022) ¹²	circPRMT5	Suero	40 / 40	qRT-PCR	↑ en pacientes	>0.8	78.6%	91.3%
Liu et al. (2021) ¹³	hsa_circ_0000615	Plasma	95 / 95	qRT-PCR	↑ en pacientes	0.904	76.8%	88.4%
Yu et al. (2022) ¹⁴	circ_0000091, circ_0067772, circ_0000512	Suero	202 / 202	qRT-PCR	↑ combinada en pacientes	0.974 (combinado)	97.1%	90.2%
Kong et al. (2023) ¹⁵	hsa_circ_0069094	Tejido tumoral	54 (23 sensibles / 31 resistentes)	qRT-PCR	↑ en pacientes resistentes	-	-	-

Hu et al. (2020) ¹⁶	hsa_circ_0008673	Suero	378 / 102	qRT-PCR	↑ en pacientes	0.833 (0.896 combinado)	55% (73.3% combinado)	97.1% (93.1% combinado)
Zhuang et al. (2024) ¹⁸	circ_0100519	Tejido tumoral, suero	60 (tejido), 20/10 (suero)	qRT-PCR, ISH	↑ en pacientes	0.830	-	-
Jiang et al. (2023) ¹⁷	circRHOT1	Exosomas séricos	10 / 10	qRT-PCR	↑ en pacientes	0.83	No reportado	No reportado

Tabla 1. Características descriptivas y recogida de datos de los estudios incluidos en la revisión.



Funciones del ARN circular en el cáncer de mama

Como se ha mencionado en la introducción, las moléculas de de ARN circular se forman por un proceso de back-splicing, por el que el exón 3' del ARN lineal se une al exón 5' que genera una estructura covalente circular con una gran estabilidad frente a la degradación por exonucleasas. Esta característica genera un gran interés por su papel como biomarcadores moleculares en cáncer^{4,7}.

Se han descrito tres mecanismos en los cuales el ARN circular posee una función:

1. Esponjamiento de microARN (miRNA sponging)

Este es el mecanismo que más frecuentemente se describe. Los circRNA contienen diversos sitios de unión para miRNA, actuando como “esponjas” que secuestran estos ARN y evitan que repriman la expresión de sus genes diana^{5,7}.

A grandes rasgos, este mecanismo ayuda al desequilibrio de la regulación post transcripcional, lo que permite que los genes contribuyentes al crecimiento tumoral se expresen sin control⁵.

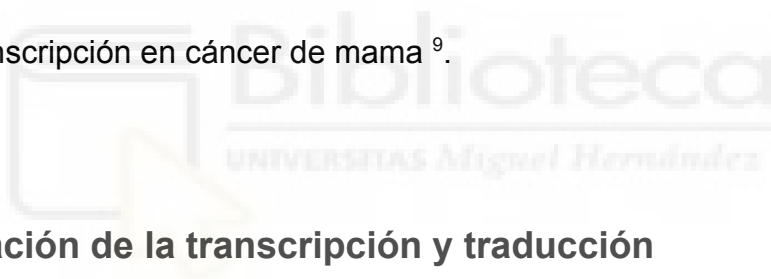
Un ejemplo funcional de esponjamiento en cáncer de mama es el circUBE2D2, que secuestra a miR-200a-3p e induce la sobreexpresión del receptor de estrógenos α , contribuyendo así al desarrollo de resistencia al tamoxifeno⁸.

2. Unión a proteínas y formación de complejos funcionales

Los circRNA pueden unirse a diversas proteínas y formar complejos funcionales, actuando como plataformas moleculares. Estas interacciones pueden interferir en la función de las proteínas o facilitar procesos como la traducción de ARNm⁷.

Este proceso de interacción circRNA-proteína se clasifica en diferentes tipos de interacción, como cementar o disociar interacciones entre proteínas, retenerlas en compartimentos celulares o facilitar su transporte intracelularmente ⁴.

Algunos circRNA pueden regular la expresión génica actuando como reservorios de proteínas que modulan la estabilidad del ARN mensajero o la actividad de factores de transcripción en cáncer de mama ⁹.



3. Regulación de la transcripción y traducción

Los circRNA que se encuentran localizados en el núcleo son capaces de modular la transcripción de genes utilizando procesos como la formación de estructuras R-loop o mediante la interacción con complejos como U1-snRNP y la RNA polimerasa II ⁴.

Adicionalmente, se ha descrito que algunos circRNA pueden ser traducidos en péptidos funcionales, aunque sean clasificados como no codificantes, mediante elementos IRES o modificaciones como m6A. Estos péptidos representan una nueva clase de actores moleculares en la biología tumoral ^{4,7}.

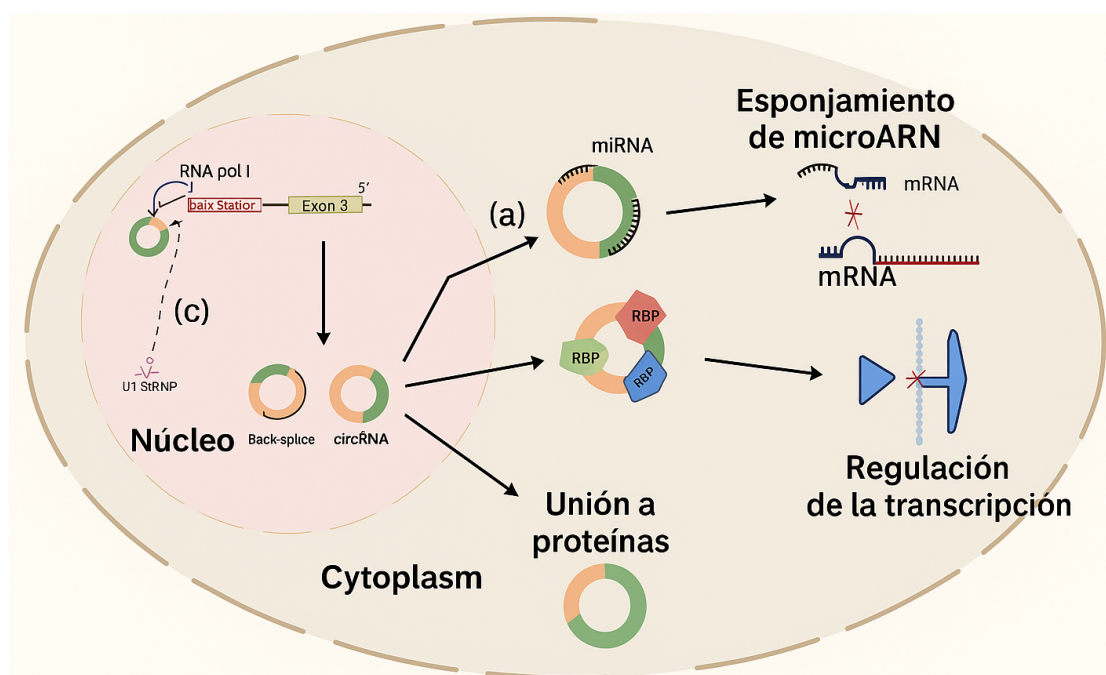


Figura 2. Representación esquemática de los principales mecanismos funcionales del ARN circular en células tumorales. Imagen modificada de He et al. (2023)⁹

CircRNA en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico

A continuación, pasaremos a describir y comentar los datos contenidos en cada artículo (Tabla 1). En el apartado discusión expondremos una valoración global de cada uno de los puntos: capacidad de los circRNA como marcador diagnóstico, en el tratamiento y en el pronóstico, a la luz de los resultados expuestos por dichos estudios.

En el estudio transversal **Omid-Shafaat et al. (2021)**¹⁰ se realiza la evaluación del valor diagnóstico de los circRNA circ-ELP3 y circ-FAF1. Se recogen muestras en suero de 78 pacientes y 20 controles sanos y la técnica de cuantificación de expresión utilizada fue qRT-PCR. Circ-ELP3 muestra una sobreexpresión

estadísticamente significativa en pacientes, sin embargo, circ-FAF1 muestra la expresión reducida. Los resultados de análisis ROC para circ-ELP3 y circ-FAF1 mostraron un AUC de 0,733 y 0,787, respectivamente. Estos resultados indican una capacidad moderada de cada marcador para distinguir entre pacientes y controles. Sin embargo, con el uso combinado de ambos biomarcadores, el AUC aumenta hasta 0,891. La sensibilidad del panel combinado asciende hasta el 96%, por lo que fue capaz de identificar a los pacientes. Por otro lado, no se obtienen tan buenos resultados de la especificidad, siendo esta del 62%, lo que puede indicar la presencia de falsos positivos ¹⁰.

En cuanto al tratamiento, se analizó circ-FAF1 debido a que los niveles de expresión, que resultaban disminuidos en comparación con los controles, aumentaron significativamente tras el tratamiento. Aunque no se proporcionan análisis estadísticos de este hallazgo, el patrón resulta consistente y significativo, lo que apoya su uso como futuro biomarcador para el control de la respuesta al tratamiento ¹⁰.

El potencial diagnóstico del circRNA circHIPK3 fue analizado en el estudio **Bahadoran et al. (2025)**¹¹. Se analizaron muestras de plasma mediante qRT-PCR de 95 casos y 93 controles. CircHIPK3 presentó niveles de sobreexpresión en los casos, en comparación con los controles. La curva ROC mostró un AUC de 0,8087, una sensibilidad del 74,4% y una especificidad del 80,3%. Estos resultados indican un potencial medianamente aceptable como marcador diagnóstico ¹¹.

Li et al. (2022)¹² evaluó tanto el valor diagnóstico como pronóstico de circPRMT5. Se tomaron muestras de suero de 40 pacientes y 40 controles. Los pacientes muestran sobreexpresión del biomarcador, estableciéndose un valor de corte de 3.0 unidades relativas como umbral discriminativo. Se obtuvo un AUC de más de 0,8, estableciendo una capacidad de diferenciación adecuada. La sensibilidad y especificidad fueron de 78,6% y 91,3% respectivamente, por lo que presenta utilidad a la hora de identificar pacientes. En cuanto al pronóstico, se realizó un análisis de supervivencia para evaluar la relación entre los niveles de circPRMT5 y la evolución. Los resultados obtenidos mostraban una relación directamente proporcional entre los niveles de expresión y un pronóstico desfavorable, tanto en supervivencia global como libre de enfermedad, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Los niveles elevados de circPRMT5 se asociaban como mayor tamaño tumoral, estadios avanzados o metástasis. Estos datos respaldan que circPRMT5 podría tener una utilidad en la estratificación pronóstica de los pacientes ¹².

En el análisis como biomarcador de hsa_circ_0000615, realizado por **Liu et al. (2021)**¹³ se analizaron muestras de 95 pacientes y 95 controles. Incluso en estadios tempranos de la enfermedad los niveles de expresión resultaban elevados. Se obtuvieron cifras de AUC 0,904, sensibilidad de 76,8% y una especificidad del 88,4%. En comparación con los marcadores tradicionales CA153, CEA Y CA125, hsa_circ_0000615, mostró un rendimiento significativamente superior (AUC CA153 = 0,482). A pesar de no incluir análisis formales de supervivencia, el estudio halló que mayores niveles de expresión se relacionaban con factores de peor pronóstico; los niveles plasmáticos fueron significativamente mayores en pacientes con metástasis ganglionar ($p = 0,001$), estadios avanzados ($p = 0,01$) y riesgo de recidiva

($p= 0,012$). Con estos resultados, podría considerarse la relación entre los niveles de expresión y la capacidad evolutiva e invasiva del tumor ¹³.

En el estudio **Yu et al. (2022)**¹⁴ se empleó un diseño de dos fases para evaluar el potencial como biomarcador del panel combinado de hsa_circ_0000091, hsa_circ_0067772 y hsa_circ_0000512. Se recogieron muestras de 202 pacientes y 202 controles sanos. En un primer grupo de prueba, compuesto por 102 casos, se evaluó cada circRNA de forma individual, circ_0000091 obtuvo un AUC de 0.825, circ_0067772 un AUC de 0.730, y circ_0000512 un AUC de 0.704. Seguidamente, se realizó un modelo combinado con 100 pacientes, lo que mostró una mejora de los resultados, obteniendo un AUC de 0,974, sensibilidad de 97,1% y especificidad del 90,2%. Con estos resultados, queda demostrado que aunque los marcadores por separado tienen una utilidad moderada, su combinación aumenta su capacidad diagnóstica. En el estudio no se realizó un seguimiento del tratamiento específico. Sin embargo, se obtuvieron datos a través de un análisis postoperatorio en el que los niveles séricos de circ_0067772 y circ_0000512 disminuyeron significativamente, mientras que los niveles de circ_0000091 aumentaron. Se realizó también un análisis de asociación con parámetros pronósticos. Individualmente hsa_circ_0000091 mostró una relación con factores de mal pronóstico como estadios TNM avanzados ($p= 0,030$) y metástasis ganglionar ($p= 0,013$), Se evaluó también su capacidad como predictor de afectación ganglionar, que obtuvo un AUC de 0,808 en combinación con la ecografía axilar ¹⁴.

En el análisis **Kong et al. (2023)**¹⁵ de hsa_circ_0069094 en la resistencia al tratamiento con paclitaxel en pacientes, se recogieron 54 muestras de controles y se

dividieron en pacientes sensibles (n= 23) y pacientes resistentes (n=31) al fármaco. Los niveles en los tejidos del grupo resistente fueron significativamente más elevados. Mediante silenciamiento génico, se observó que al reducir los niveles del circRNA se producía un incremento en la sensibilidad al tratamiento, disminuyendo así la dosis necesaria para inhibir la proliferación celular. Probablemente, se produzca una interacción del circRNA con miR-136-5p, que provoquen estos efectos mediante el mecanismo de esponjamiento. Los resultados también sugieren un valor pronóstico para hsa_circ_0069094, derivado de su asociación con la resistencia farmacológica. La expresión elevada se relacionó con un fenotipo tumoral más agresivo y menos sensibilidad a paclitaxel, asociados ambos factores a peor pronóstico ¹⁵

Mediante el estudio **Hu et al. (2020)**¹⁶ se analizó el valor diagnóstico de hsa_circ_0008673. Se recogieron muestras de 378 pacientes de cáncer de mama y 102 controles sanos. Los niveles de expresión del circRNA fueron significativamente mayores en pacientes. El AUC fue de 0,833, con una especificidad del 97,1%, pero una sensibilidad disminuida del 55%. La combinación de hsa_circ_0008673 con los marcadores convencionales CA153 y CEA, obtuvo un AUC de 0,896, y una sensibilidad y especificidad de 73.33% y 93,12% respectivamente, superando a los marcadores individualmente. El estudio también aportó evidencia sólida sobre el valor pronóstico. Su sobreexpresión se relacionó con variables de mal pronóstico clínico, como mayor tamaño tumoral ($p < 0,001$), metástasis a distancia ($p < 0,001$) y positividad para receptores hormonales ER Y PR ($p < 0,001$). Además, se observó una reducción estadísticamente significativa de la supervivencia global (HR= 1,742,

p= 0,047) y de la supervivencia específica por enfermedad (HR= 1,949, p= 0,029) en pacientes con sobreexpresión ¹⁶.

El estudio **Jiang et al. (2023)**¹⁷ analizó el potencial diagnóstico y terapéutico de circRHOT1. Se incluyeron 10 pacientes y 10 controles sanos, detectándose una sobreexpresión en los pacientes mediante la técnica qRT-PCR en exosomas séricos. Los resultados fueron de un AUC de 0,830, lo que indica una buena capacidad de diferenciación entre casos y controles. El tamaño muestral no es muy amplio pero al utilizarse exosomas séricos como muestras, se refuerza el interés en este estudio ¹⁷.

El potencial diagnóstico y pronóstico de circ_0100519 fue evaluado en el estudio **Zhuang et al. (2024)**¹⁸. Se tomaron 60 muestras de tejido tumoral y tejido adyacente sano, así como muestras séricas de 20 pacientes y 10 controles sanos. La diferencia de expresión entre pacientes y controles fue muy estadísticamente significativa (p< 0,001). La expresión se cuantificó con técnicas qRT-PCR e ISH. Mostró una relación con marcadores de mal pronóstico, como la presencia de metástasis a distancia y mayores niveles de infiltración tumoral. Se realizó un análisis de supervivencia, en el que se evidenció que los pacientes con mayor expresión de circ_0100519 presentaban una menor supervivencia global y libre de progresión (p< 0,001)¹⁸

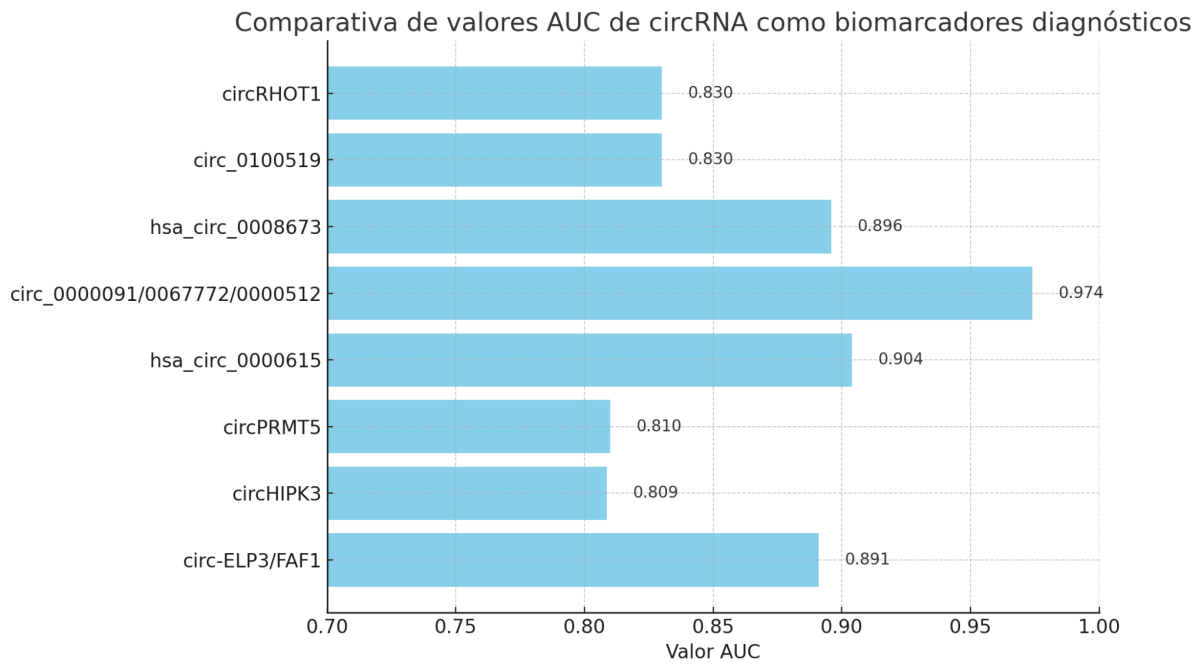


Figura 3. Gráfico comparativo de los AUC de los circRNA analizados en los estudios incluidos.

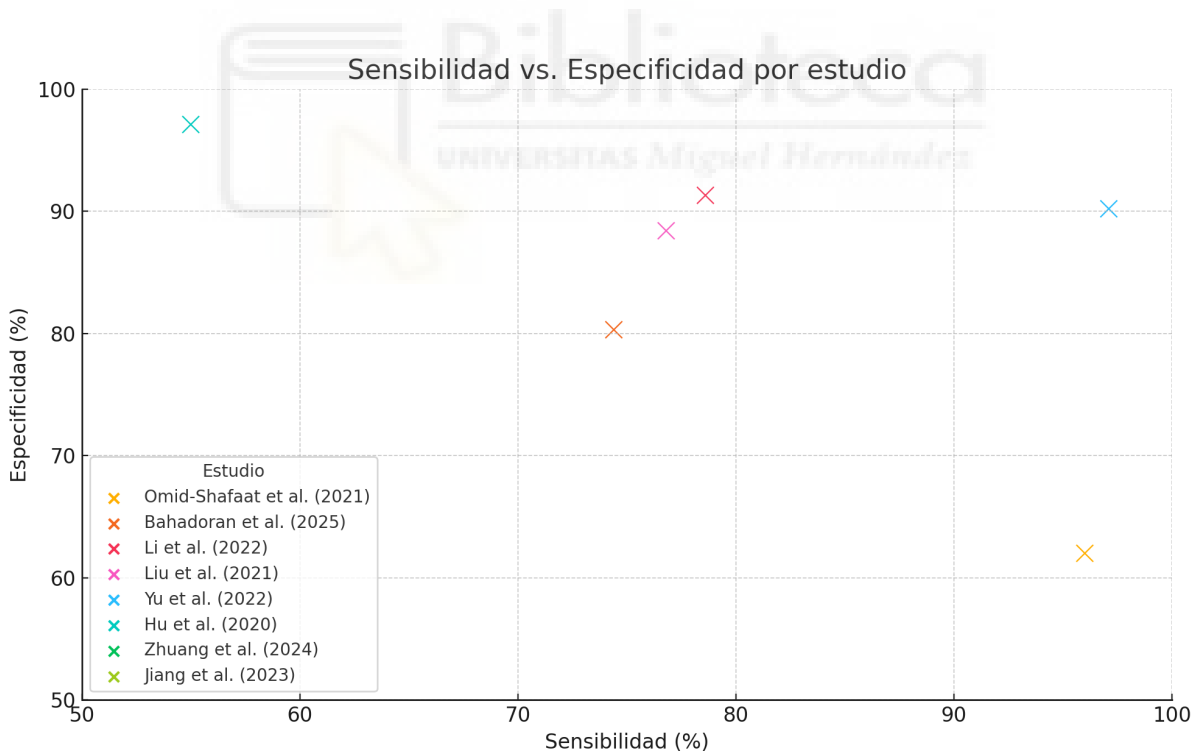


Figura 4. Gráfico de sensibilidad y especificidad por cada estudio incluido.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en esta revisión sistemática respaldan significativamente la hipótesis inicial de que existen suficientes estudios que evalúan y avalan la utilidad de los ARN circulares como biomarcador clínico en el cáncer de mama. Esta afirmación está fundamentada en los datos y resultado extraídos de los 9 estudios en los que se ha basado esta revisión sistemática. El número total de estudios podría parecer limitado, sin embargo, la calidad científica permite evaluar correctamente la evidencia disponible y los resultados.

Desde la perspectiva de circRNA como marcador diagnóstico, los valores obtenidos en la mayoría de los estudios de $AUC > 0,8$ con la evaluación mediante curvas ROC, defienden una notable capacidad discriminativa entre pacientes y controles sanos. Como ejemplo, el panel combinado de circ-ELP y circ-FAF1 arrojó un resultado de AUC de 0,891 y una sensibilidad del 96%, lo que avala su utilidad como potencial marcador diagnóstico ¹⁰. El estudio que analizaba el circRNA hsa_circ_0000615, alcanzó un AUC de 0,904 y una especificidad del 88,4%, superando así a los marcadores convencionales como CA153, CEA y CA125 ¹³. Estos hallazgos suponen el posicionamiento de los circRNA como prometedores potenciales biomarcadores diagnósticos y de cribado, sobretudo, en grupos de población que podrían presentar limitaciones con la mamografía, como las mujeres con densidad mamaria aumentada.

Con respecto al tratamiento, el número de estudios centrados en este aspecto, que pueden aportar evidencia científica es escaso, aunque los resultados presentan

gran consistencia. En el estudio Omid-Shafaat et al., los niveles de circ-FAF1 aumentaron significativamente tras la administración del tratamiento, lo que muestra una asociación entre los niveles de expresión y la respuesta terapéutica ¹⁰. Asimismo, los niveles séricos de circ_0067772 y circ_0000512, disminuyeron y los de circ_0000091 incrementaron tras el tratamiento quirúrgico, lo que podría reflejar la existencia de mecanismos tumorales asociados a la regresión tumoral¹⁴. En el estudio Kong et al., los niveles aumentados de hsa_circ_0069094 asociados a la resistencia a paclitaxel, sugiere que este biomarcador podría tener una asociación con la sensibilidad al tratamiento y resultaría beneficioso como una forma de anticipación a la resistencia terapéutica ¹⁵.

En lo referente al pronóstico, la recogida de datos presentó una gran consistencia y valor para el refuerzo de la hipótesis. Los resultados muestran asociaciones estadísticamente significativas entre la expresión de diversos circARN y las variables de mal pronóstico o riesgo de recidiva. CircPRMT5 mostró como en niveles aumentados presentan relación con la menor supervivencia global y libre de enfermedad ¹². Por otro lado, en el análisis hsa_circ_0008673 se evaluaron los resultados relacionándolos con mayor tamaño tumoral, afectación ganglionar o peor supervivencia específica por la enfermedad ¹⁶. La relación de la expresión alterada y la relación a peor pronóstico y empeoramiento de las variables clínicas queda patente en la mayoría de los estudios ¹⁶.

Una de las fortalezas de los estudios que se incluyen en la revisión sistemática es la utilización de técnicas como la qRT-PCR, lo que garantiza una gran precisión a la hora de analizar los resultados, a la vez que supone un método fácil y no invasivo

de análisis. La variabilidad de las muestras obtenidas permite evaluar la función de biomarcadores de los circRNA en diversos contextos diagnósticos y en diversos fluidos humanos. Adicionalmente, todos los estudios incluyen muestras humanas, basándose principalmente en estas, lo que asegura la validez de los resultados y la viabilidad en la aplicación clínica.

No obstante, también existen ciertas limitaciones metodológicas. Algunos de los estudios no presentan tamaños muestrales reducidos, que podría afectar a la generalización de los resultados y aumentar el riesgo de error tipo II. Además, no se pueden establecer relaciones causales debido al diseño transversal de los estudios. Para terminar con las limitaciones, en muchos de los análisis no se han proporcionado umbrales de sobreexpresión, lo que no favorece la comparación directa entre estudios.

A pesar de las limitaciones y recogiendo todos los datos obtenidos, puede afirmarse que los resultados apoyan la hipótesis de trabajo. Existen datos suficientes que vinculen la alteración de la expresión de los circRNA con la presencia de células tumorales en el cáncer de mama. Igualmente, se han analizado e identificado relaciones con la respuesta al tratamiento y el pronóstico clínico. Por lo consiguiente, los circRNA constituyen un valor significativo en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico del cáncer de mama.

Para finalizar, esta revisión permite concluir que los circRNA representan una opción muy prometedora de investigación y con un alto potencial de uso en la clínica. Presentan unas características muy favorables como su detección precisa

en muestras no invasivas, su estabilidad molecular y su especificidad tumoral, que les diferencian y les dan ventaja respecto a otros biomarcadores. Por otra parte, para que pueda trasladarse a la práctica asistencial deberán desarrollarse estudios multicéntricos y con un tamaño muestral más amplio, un diseño prospectivo y con validación en cohortes independientes. De esta manera, podrá ser avalado su uso como herramienta diagnóstica y pronóstica habitual en el ámbito del cáncer de mama.

CONCLUSIONES

- Los circRNA muestran una expresión diferencial significativa entre pacientes con cáncer de mama y controles sanos.
- Presentan altas tasas de AUC, sensibilidad y especificidad, superando a biomarcadores tradicionales en varios estudios.
- Se asocian con factores clínicos clave como metástasis, estadios avanzados y resistencia al tratamiento.
- Su detección en fluidos no invasivos (suero, plasma, exosomas) refuerza su utilidad clínica como biomarcador diagnóstico, terapéutico y pronóstico.
- Se requieren más estudios con mayor tamaño muestral y validación en cohortes independientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2025. Madrid: SEOM; 2025.
2. Gupta S, Harper A, Ruan Y, Barr R, Frazier AL, Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Fidler-Benaoudia MM. International Trends in the Incidence of Cancer Among Adolescents and Young Adults. *J Natl Cancer Inst.* 2020 Nov 1;112(11):1105-1117. doi: 10.1093/jnci/djaa007. PMID: 32016323; PMCID: PMC7669231.
3. Mann RM, Athanasiou A, Baltzer PAT, Camps-Herrero J, Clauser P, Fallenberg EM, Forrai G, Fuchsjäger MH, Helbich TH, Killburn-Toppin F, Lesaru M, Panizza P, Pediconi F, Pijnappel RM, Pinker K, Sardanelli F, Sella T, Thomassin-Naggara I, Zackrisson S, Gilbert FJ, Kuhl CK; European Society of Breast Imaging (EUSOBI). Breast cancer screening in women with extremely dense breasts recommendations of the European Society of Breast Imaging (EUSOBI). *Eur Radiol.* 2022 Jun;32(6):4036-4045. doi: 10.1007/s00330-022-08617-6. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35258677; PMCID: PMC9122856.
4. Zhou WY, Cai ZR, Liu J, Wang DS, Ju HQ, Xu RH. Circular RNA: metabolism, functions and interactions with proteins. *Mol Cancer.* 2020 Dec 14;19(1):172. doi: 10.1186/s12943-020-01286-3. PMID: 33317550; PMCID: PMC7734744.
5. Tang L, Jiang B, Zhu H, Gao T, Zhou Y, Gong F, He R, Xie L, Li Y. The Biogenesis and Functions of circRNAs and Their Roles in Breast Cancer. *Front Oncol.* 2021 Feb 25;11:605988. doi: 10.3389/fonc.2021.605988. PMID: 33718157; PMCID: PMC7947672.

6. Wu S, Wu Y, Deng S, Lei X, Yang X. Emerging roles of noncoding RNAs in human cancers. *Discov Oncol.* 2023 Jul 13;14(1):128. doi: 10.1007/s12672-023-00728-w. PMID: 37439905; PMCID: PMC10344860.
7. Xu A, Zhu L, Yao C, Zhou W, Guan Z. The therapeutic potential of circular RNA in triple-negative breast cancer. *Cancer Drug Resist.* 2024 Apr 23;7:13. doi: 10.20517/cdr.2023.141. PMID: 38835343; PMCID: PMC11149105.
8. Fang L, Zhu Z, Han M, Li S, Kong X, Yang L. Unlocking the potential of extracellular vesicle circRNAs in breast cancer: From molecular mechanisms to therapeutic horizons. *Biomed Pharmacother.* 2024 Nov;180:117480. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117480. Epub 2024 Oct 1. PMID: 39357330.
9. He Z, Zhu Q. Circular RNAs: Emerging roles and new insights in human cancers. *Biomed Pharmacother.* 2023 Sep;165:115217. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115217. Epub 2023 Jul 26. PMID: 37506578.
10. Omid-Shafaat R, Moayeri H, Rahimi K, Menbari MN, Vahabzadeh Z, Hakhamaneshi MS, Nouri B, Ghaderi B, Abdi M. Serum Circ-FAF1/Circ-ELP3: A novel potential biomarker for breast cancer diagnosis. *J Clin Lab Anal.* 2021 Nov;35(11):e24008. doi: 10.1002/jcla.24008. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34545638; PMCID: PMC8605127
11. Bahadoran E, Mohammadi D, Jalilvand M, Moghbelinejad S. Evaluation of CircHIPK3 biomarker potential in breast cancer. *Pract Lab Med.* 2025 Mar 20;45:e00470. doi: 10.1016/j.plabm.2025.e00470. PMID: 40226123; PMCID: PMC11984561
12. Li X, Zhang D, Feng Z, Xu X, Zhang J, Yu A, Zhu L, Xiao J, Du J, Chen M. Circular RNA circPRMT5 is upregulated in breast cancer and is required for cell proliferation and migration. *Turk J Med Sci.* 2022 Apr;52(2):303-312. doi:

- 10.55730/1300-0144.5316. Epub 2022 Apr 14. PMID: 36161608; PMCID: PMC10381202
13. Liu J, Peng X, Liu Y, Hao R, Zhao R, Zhang L, Zhao F, Liu Q, Liu Y, Qi Y. The Diagnostic Value of Serum Exosomal Has_circ_0000615 for Breast Cancer Patients. *Int J Gen Med.* 2021 Aug 16;14:4545-4554. doi: 10.2147/IJGM.S319801. PMID: 34429639; PMCID: PMC8379395
14. Yu Y, Zheng W, Ji C, Wang X, Chen M, Hua K, Deng X, Fang L. Tumor-Derived circRNAs as Circulating Biomarkers for Breast Cancer. *Front Pharmacol.* 2022 Feb 15;13:811856. doi: 10.3389/fphar.2022.811856. PMID: 35242035; PMCID: PMC8886293.
15. Kong Z, Han Q, Zhu B, Wan L, Feng E. Circ_0069094 regulates malignant phenotype and paclitaxel resistance in breast cancer cells via targeting the miR-136-5p/YWHAZ axis. *Thorac Cancer.* 2023 Jul;14(19):1831-1842. doi: 10.1111/1759-7714.14928. Epub 2023 May 16. PMID: 37192740; PMCID: PMC10317603.
16. Hu Y, Song Q, Zhao J, Ruan J, He F, Yang X, Yu X. Identification of plasma hsa_circ_0008673 expression as a potential biomarker and tumor regulator of breast cancer. *J Clin Lab Anal.* 2020 Sep;34(9):e23393. doi: 10.1002/jcla.23393. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32808350; PMCID: PMC7521290.
17. Jiang W, Yu Y, Ou J, Li Y, Zhu N. Exosomal circRNA RHOT1 promotes breast cancer progression by targeting miR-204-5p/ PRMT5 axis. *Cancer Cell Int.* 2023 Nov 3;23(1):260. doi: 10.1186/s12935-023-03111-5. PMID: 37924099; PMCID: PMC10623849.

18. Zhuang M, Zhang X, Ji J, Zhang H, Shen L, Zhu Y, Liu X. Exosomal circ-0100519 promotes breast cancer progression via inducing M2 macrophage polarisation by USP7/NRF2 axis. Clin Transl Med. 2024 Aug;14(8):e1763. doi: 10.1002/ctm2.1763. PMID: 39107958; PMCID: PMC11303452.

