

Recibido: 17.06.2021 • Aceptado: 12.07.2021

Palabras clave: Aplicación, biomarcadores, diagnóstico, pronóstico, tratamiento.



# ¿Qué es un biomarcador y cómo se evalúa?

VÍCTOR ALEJANDRO PAZ RODRÍGUEZ

*A243438@alumnos.uaslp.mx*

CAROLINA NATALY DOMÍNGUEZ GAMEZ

ZULEMA YASMÍN ARANDA HERRERA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, UASLP

Un biomarcador es un conjunto de moléculas que se utilizan como indicadores de algún proceso normal, alterado o de respuesta a un tratamiento. Tiene diferentes aplicaciones: en el diagnóstico de enfermedades determinan su gravedad, en el pronóstico predicen su progresoy en la predicción evalúan principalmente la respuesta a un tratamiento.

La búsqueda de biomarcadores tiene aplicación clínica, debido a que la identificación y caracterización de estos en diferentes tipos de líquidos biológicos y tejidos son un apoyo en las decisiones relacionadas con el tratamiento o protocolo a seguir con el paciente, así como en la detección temprana de las alteraciones en la enfermedad. Un ejemplo son los diferentes tipos de biomarcadores presentes en cáncer de mama, como proteínas y los microRNA, los cuales ayudan a un diagnóstico temprano, un pronóstico y una predicción de la respuesta al tratamiento.

Aunque actualmente no existe un procedimiento estandarizado para la implementación de biomarcadores en la práctica clínica, en este trabajo les presentamos un esquema general del proceso para establecer la confiabilidad de sus resultados.

### **Descubrimiento**

En esta fase se identifica el biomarcador, puede ser uno previamente evaluado o uno nuevo detectado mediante bioinformática (disciplina que analiza la información biológica usando programas informáticos, en gran parte correspondiente a las secuencias de ADN y aminoácidos) o de tecnologías ómicas (como la genómica, la transcriptómica, la proteómica y la metabolómica). Se generan un número elevado de biomarcadores candidatos, el cual disminuye a medida que se avanza en las fases de validación. Debe considerarse el tipo de muestra que va a procesarse, ya sea tejido u otro líquido biológico. Además, el número de muestras (n) recomendado

en esta primera etapa es de 10-50 muestras (Mattocks *et al.*, 2010).

### **Desarrollo**

Se establece la metodología mediante la generación de un diseño experimental con la mejor técnica y el tamaño de muestra. El número de muestras sugerido es de  $n=10-100$  muestras (Ziegler, Koch, Krockenberger y Grosshennig, 2012). El método o ensayo que permita evaluar si una molécula o proteína se considera un biomarcador debe contar con ciertas características:

- Especificidad analítica
- Sensibilidad analítica
- No invasivo
- Económico
- Predictivo
- Con relevancia clínica y preclínica

### **Validación**

En ella se establecen las especificaciones de la prueba y debe diferenciarse entre la validación analítica y la clínica. Para la validación de un nuevo método se incluyen los parámetros críticos para detectar las posibles variaciones y de interferencia (Mattocks *et al.*, 2010).

#### **a) Analítica**

Se refiere a la capacidad con que la prueba identifica al analito o biomarcador de interés (incluye la sensibilidad y especificidad analítica). El número de muestras varía (de 30-100) de acuerdo con la etapa

en la que se encuentre la prueba, específicamente donde se realizan las pruebas de estandarización y optimización de los reactivos. Una vez que ha sido validada la prueba molecular o método analítico, se valida en la situación real, es decir, en la práctica clínica (Lagosi y Poggi, 2010).

### **b) Clínica**

Se refiere a la capacidad de una prueba para diagnosticar o predecir la presencia o ausencia de una enfermedad (incluye la sensibilidad y especificidad diagnóstica). Es decir, cuando la prueba o técnica se aplica en otro grupo de pacientes, ofrece los mismos resultados de descartar presencia o ausencia de la enfermedad.

El proceso de validación clínica, siguiendo los estudios de Ziegler, Koch, Krockenberger y Grosshennig (2012), se divide en cuatro fases:

- En la fase I se demuestra su tolerabilidad y aplicación segura en un grupo pequeño de voluntarios sanos.
- La fase II consiste en estudios aleatorizados donde se evalúa la eficacia, se obtienen las estimaciones de sensibilidad y especificidad diagnóstica y se aplica a un grupo pequeño de sujetos enfermos y sanos.
- En los estudios de fase III se determina la eficacia de los biomarcadores, los cuales se utilizan en escenarios similares a la práctica clínica y en una gran cantidad de pacientes.
- En los estudios de diagnóstico de fase IV se demuestra en una población más amplia y con una vigilancia continua de la seguridad del paciente en condiciones reales.

### **Estudios de aplicación clínica**

Tienen el objetivo de evaluar si el biomarcador ofrece una respuesta que confirme la decisión del médico en función del resultado de la prueba. Para la obtención de información referente a la aplicación de biomarcadores en el área clínica, se usaron diferentes plataformas y filtros para obtener artículos con información más específica; en idioma inglés, de publicación reciente (2015-2020) y mediante el uso de palabras clave (*humans, clinical trials*). Sin embargo, a pesar de la gran cantidad de artículos encontrados en las diferentes bases de datos analizadas, existen pocos estudios de biomarcadores de aplicación

en el área clínica, lo que resalta la necesidad de un mayor enfoque tanto en la investigación de nuevos biomarcadores como en su aplicación clínica (Ziegler, Koch, Krockenberger y Grosshennig, 2012).

### **a) Biomarcadores de diagnóstico para cáncer de mama**

Se proponen algunos metabolitos relacionados con el cáncer de mama detectados por la metodología de cromatografía de líquidos de alta resolución en suero de pacientes de cáncer de mama como son Glu, Orn, Thr, Trp, Met-SO, C2 y C3 (Baowen *et al.*, 2019). Estos metabolitos participan en señales intracelulares de rutas metabólicas relevantes en los procesos cancerosos. Otros estudios que logran tener una validación externa como posibles biomarcadores de diagnóstico son los miRNA del grupo miR-106a-363 en suero, plasma y tejido de pacientes con cáncer de mama mediante técnica de biología molecular como la llamada qRT-PCR en plasma y suero (204 pacientes y 202 controles sanos) en estudio de tres fases. Una fase de estandarización y optimización de la prueba, una fase de prueba en mayor número de pacientes y una fase de validación externa. Se identificaron cuatro microRNA del grupo miR-106a-363, y según los resultados de sensibilidad y especificidad calculados mediante AUC de curvas ROC, estos podrían usarse como nuevos biomarcadores no invasivos para la detección de cáncer de mama (Li *et al.*, 2018).

### **b) Biomarcadores de pronóstico para cáncer de mama**

Para biomarcadores de pronóstico para cáncer de mama, la nectina-4/PVRL4 que participa en la formación y mantenimiento de las uniones de adherencia junto con las cadherinas es relevante en el proceso de metástasis. Nectina-4 sólo se expresa en tejido con cáncer de mama y no en epitelio de la glándula mamaria. Por lo tanto, esta molécula nectina-4 es un nuevo biomarcador de pronóstico en pacientes con cáncer de mama triple-negativo y representa un prometedor blanco terapéutico, ya que un anticuerpo anti-nectina-4 en modelos animales provoca una disminución en el tamaño del tumor y la metástasis (Rabet *et al.*, 2017). Otros biomarcadores de pronóstico son las proteínas JAK1, al inhibir esta vía de señalización se genera un aumento en los factores inflamatorios en el microambiente tumoral, y con ello una resistencia terapéutica. La baja expresión de JAK1 puede ser un



Es egresado de la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP. Se desempeña profesionalmente en el Laboratorio de Medicina Molecular y Traslacional, Centro de Investigación en Ciencias de la Salud y Biomedicina (CICSaB), con el proyecto "Evaluación de la actividad enzimática y niveles de NAT1 y NAT2 en linfocitos de sujetos con sobrepeso, obesidad y diabetes mellitus tipo 2".

factor de riesgo de mal pronóstico y se demuestra su asociación con los linfocitos infiltrantes de tumores (TILs), conocidos como un biomarcador inmune tumoral (Chen, Lai, Dai, Chen, Xuan y Liao, 2019).

### c) Biomarcadores de predicción para cáncer de mama

Los ensayos clínicos que evalúan biomarcadores predictivos influyen en el progreso clínico, acercándonos al tratamiento más eficaz para casi todas las pacientes con cáncer de mama. Un ejemplo de esto es el análisis del gen SPAG5 asociado con proliferación y progresión del cáncer de mama. Una expresión mayor de SPAG5 en pacientes con cáncer de mama más agresivos muestran un aumento en el riesgo de recaída y una reducción de los índices de supervivencia (Zhu *et al.*, 2019).

Otro ejemplo de análisis de biomarcadores predictivos es determinar microRNA en suero y su asociación con el uso de anticuerpos monoclonales como inmunoterapia (trastuzumab) en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+. En suero de 386 pacientes con cáncer de mama ductal invasivo HER2+ que recibieron quimioterapia como tratamiento de primera línea con y sin trastuzumab se encontró un aumento del miR-940 en los pacientes sensibles a trastuzumab. Además, se encontró una firma de 4-microRNAs (miR-940, miR-451a, miR-16-5p, miR-17-3p), los cuales muestran una mayor sensibilidad de predicción, debido a su menor frecuencia de expresión en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ que presentaban resistencia al tratamiento con trastuzumab, en comparación con los controles sanos (Li *et al.*, 2018).

### Conclusión

Los biomarcadores han demostrado tener gran aplicación clínica, proporcionan información significativa tanto en el diagnóstico, pronóstico y predicción. Sin embargo, no existe información actualizada sobre el proceso de validación de biomarcadores de manera general, por lo que este proyecto brinda información actualizada sobre este pro-

ceso. Por lo tanto, es necesario continuar los estudios de seguimiento, evaluación y validación clínica en diferentes poblaciones para que se logre obtener un biomarcador que cumpla con las características necesarias.

### Agradecimiento

A la doctora Diana Patricia Portales Pérez, por la concepción, diseño y revisión del artículo. **UP**

### Referencias bibliográficas:

- Mattocks C. J., Morris M. A., Matthijs, G., Swinnen E, Corveleyn A, Dequeker E, *et al.* (2010). A standardized framework for the validation and verification of clinical molecular genetic test. *European Journal of Human Genetics*. 18(12), pp. 1276-88.
- Lagos, M. y Poggi H. (2010). Genetic tests: Definition, methods, validity and clinical utility. *Revista Médica de Chile*. 138, pp. 128-132.
- Ziegler, A., Koch, A., Krockenberger, K. y Grosshennig A. (2012). Personalized medicine using DNA biomarkers: a review. *Human Genetics*. 131(10), pp.1627-38.
- Rabet, M., Cabaud, O., Josselin, E., Finetti, P., Catellano, R., Farina, A., *et al.* (2017). Nectin-4: a new prognostic biomarker for efficient therapeutic targeting of primary and metastatic triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology* 28, pp. 769-776.
- Li, H., Liu, J., Chen, J. *et al.* (2018) A serum microRNA signature predicts trastuzumab benefit in HER2-positive metastatic breast cancer patients. *Nature Communications* 9, 1614. 10.1038/s41467-018-03537-w.

