

RESUMEN

Las poliaminas son metabolitos esenciales para el crecimiento de las células eucariotas y su metabolismo está frecuentemente desregulado en cáncer y otras enfermedades hiperproliferativas. Una de las dianas moleculares de las poliaminas es el factor de elongación de la traducción eIF5A, una proteína esencial y conservada evolutivamente.

eIF5A es la única proteína celular conocida que contiene el aminoácido inusual hipusina, que deriva de la poliamina espermidina. En humanos existen dos isoformas, eIF5A1 y eIF5A2. *EIF5A2* se encuentra en el cromosoma 3q26, una región frecuentemente amplificada en muchos tumores, y está altamente expresada en carcinoma colorectal, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer de páncreas, carcinoma de células escamosas esofágicas, y cáncer gástrico. eIF5A2 es esencial para el mantenimiento de la proliferación celular y su inhibición la suprime en muchos tumores.

Recientemente se ha correlacionado la sobreexpresión de eIF5A2 con la invasión y como biomarcador de mal pronóstico en algunos cánceres, incluido el CPNM y se ha observado que eIF5A2 induce la transición epitelio-mesenquimal (EMT) en CPNM. La EMT es un proceso complejo y reversible que induce la diferenciación de las células epiteliales a células mesenquimales migrantes con capacidad de invasión. Numerosos estudios han demostrado que la EMT está relacionada con la progresión del cáncer, metástasis y mal pronóstico en muchos tumores. Por tanto, la determinación de un método eficaz para inhibir la EMT en CPNM podría mejorar significativamente los regímenes de los tratamientos actuales.

La naturaleza altamente selectiva de la hipusinación de eIF5A2 y su susceptibilidad a la inhibición farmacológica hacen de este proceso una diana terapéutica muy atractiva. Actualmente, se dispone de un análogo de poliamina, denominado GC7, que se utiliza para inactivar la reacción de hipusinación y se ha demostrado que inhibe el crecimiento de células cancerosas. Sin embargo, GC7 no es suficientemente selectivo y produce algunos efectos secundarios, además de que su biodisponibilidad está afectada por las poliaminooxidasas presentes en la sangre. Es por ello que no se utiliza en ensayos clínicos actualmente y es necesario realizar más estudios para identificar inhibidores más específicos de la hipusinación.

El presente trabajo de tesis doctoral tiene como objetivo caracterizar el papel patológico de eIF5A2 en el desarrollo del CPNM. Para ello, hemos estudiado, mediante alteraciones genéticas por silenciamiento y sobreexpresión, el papel de eIF5A2 en la

proliferación, motilidad e invasión celular utilizando líneas celulares de cáncer de pulmón. Para comprender mejor las condiciones fisiológicas del microambiente tumoral, hemos utilizado la activación ectópica de la EMT mediante la aplicación de TGF β 1. Así mismo, se ha estudiado el efecto del inhibidor GC7 en líneas celulares de CPNM y modelos murinos para determinar si aumenta la quimiosensibilidad de las células, previene o revierte la EMT, y reduce la migración y la invasión de células de CPNM. Por último, se ha analizado la correlación entre la expresión de eIF5A2, las variables clínico-patológicas y la supervivencia de los pacientes, en una colección de muestras de pacientes con CPNM. Los resultados obtenidos sugieren la existencia de una regulación entre las isoformas eIF5A1 y eIF5A2 para compensar la expresión de ambos homólogos. Además, nuestros datos apuntan a una coordinación temporal y posicional entre las vías TGF β 1 y eIF5A2 para impulsar la traducción requerida de proteínas para los reordenamientos del citoesqueleto y las características de motilidad de las células cancerosas invasivas.

Mediante experimentos llevados a cabo con modelos de ratón *in vivo*, demostramos que los tumores generados mediante xenotrasplante de células que sobreexpresan eIF5A2 tienen mayor capacidad invasiva. Finalmente, mostramos la existencia una correlación positiva entre la expresión de eIF5A2 y el marcador de proliferación Ki67 en tejido de tumores de CPNM, y que la tasa de supervivencia es menor en aquellos pacientes que expresaban altos niveles de eIF5A2.

Todos los resultados obtenidos en este trabajo confirman que eIF5A2 podría ser empleado como un biomarcador de mal pronóstico en CPNM y su inhibición farmacológica podría emplearse como una posible herramienta terapéutica, sola o en combinación con otros fármacos, en aquellos casos en los que eIF5A2 se encuentre sobreexpresado.