

RESUMEN

El cáncer de mama triple negativo representa el 10-20% de los casos de cáncer de mama. Este subtipo molecular se caracteriza por su capacidad altamente agresiva e invasiva asociándose a un mal pronóstico. La ausencia de receptores hormonales y HER2 hace que la quimioterapia sea el principal tratamiento sistémico eficaz. Sin embargo, muchas pacientes con cáncer de mama triple negativo recaen tras recibir quimioterapia. Descifrar las características moleculares y la búsqueda de nuevas herramientas terapéuticas de este subtipo en particular resulta crucial. En este sentido, los microRNAs se encuentran desregulados en varios tipos de cáncer, y emergen como potenciales moléculas pronósticas implicadas en procesos biológicos y en la respuesta a la quimioterapia. Esta tesis titulada "Papel de los microRNAs-449 en las características del cáncer de mama: De la regulación epigenética a la resistencia a la quimioterapia" se centró en el papel de la familia de microRNA-449 (microRNA-449a, microRNA-449b-5p y microRNA-449c-5p) en la modulación de la agresividad del cáncer de mama y la respuesta a la quimioterapia.

Este estudio aportó pruebas de la regulación negativa de los microRNAs-449 en líneas celulares y pacientes de cáncer de mama triple negativo, y sugirió una desacetilación de histonas de su región promotora como un mecanismo inhibidor. En particular, las histonas desacetilasas HDAC1 y SIRT1 se encontraron sobreexpresadas en células de cáncer de mama triple negativo, y su inhibición genética y química aumentó la expresión de los microRNAs-449. Además, se observó una modulación de retroalimentación negativa entre los microRNAs-449 y HDAC1/SIRT1, contribuyendo así a la homeostasis o fenotipo tumoral de las células.

Análisis *in silico* apuntaron a ACSL4, una enzima activadora de ácidos grasos, como diana de los microRNAs-449. Esto concuerda con otros estudios que apuntaban a una alteración del metabolismo lipídico para sostener la progresión del cáncer. Se observó una correlación inversa entre la expresión de los microRNAs-449 y ACSL4 en líneas celulares de cáncer de mama triple negativo y en pacientes, y el ensayo reportero de la luciferasa confirmó esta interacción directa de ACSL4 por los microRNA-449a y microRNA-449b-5p por primera vez. Además, la sobreexpresión del microRNA-449c-5p por separado produjo una regulación negativa de ACSL4, por lo que también se sugirió una relación indirecta a través de la modulación de moléculas desconocidas.

Tanto la sobreexpresión de los microRNAs-449 como el silenciamiento de ACSL4 inhibieron la proliferación celular, la migración mediante la disminución de la capacidad de someterse al proceso de transición epitelio-mesénquima, y la formación de colonias mediante la regulación negativa de los marcadores de troncalidad. Estos resultados sugirieron una inhibición de la

agresividad del cáncer de mama por los microRNAs-449 a través de la regulación negativa de ACSL4.

Además, basándonos en la literatura previa y en los resultados publicados por nuestro laboratorio, se evaluó la implicación de los microRNAs-449 en la respuesta a la quimioterapia a través de esta nueva diana. Los microRNAs-449 se encontraron infraexpresados en las células resistentes a la doxorubicina. A su vez, se observó una sobreexpresión de ACSL4 en células resistentes a la doxorubicina y en pacientes que recayeron tras el tratamiento con quimioterapia. El tratamiento posterior con doxorubicina aumentó la expresión de los microRNAs-449 pero disminuyó la de ACSL4 en células sensibles a la doxorubicina, aunque no en las resistentes, sugiriendo así una implicación de los microRNAs-449 y ACSL4 en la respuesta a la quimioterapia. En este estudio, observamos que la sobreexpresión de los microRNAs-449 produjo sensibilidad a la doxorubicina a través de la regulación negativa de ACSL4 mediante ensayos de viabilidad y apoptosis. Además, la inhibición de ACSL4 disminuyó la expresión de la bomba de extrusión de fármacos ABCG2, lo que condujo a un aumento de la acumulación de doxorubicina en las células.

La implicación de los microRNAs-449 en la inhibición de la agresividad y la sensibilidad a la doxorubicina sugiere su uso potencial como herramienta terapéutica en cáncer de mama triple negativo.