

## Resumen

El cáncer de pulmón es una de las principales causas de muerte relacionada con cáncer en el mundo, siendo el tercer tipo de cáncer más común. El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) representa casi el 85% de todos los cánceres de pulmón y la supervivencia a los 5 años es reducida. Los microARNs (miARNs) son un grupo de ARNs no codificantes de pequeño tamaño que regulan postranscripcionalmente la expresión génica y que por tanto están involucrados en procesos esenciales de la célula, encontrándose desregulados en muchas enfermedades incluida el cáncer. Como consecuencia, existe un creciente interés en estudiar su papel como posibles nuevos biomarcadores en cáncer.

Por todo ello, el principal objetivo de esta tesis doctoral es analizar la expresión diferencial de miARNs en un grupo prueba de pacientes mediante secuenciación masiva para posteriormente validar el hallazgo en un grupo independiente de pacientes usando una técnica más sencilla como es la RTqPCR y evaluar su posible correlación con las variables clínico-patológicas y pronósticas en pacientes con CPNM.

El análisis mediante secuenciación masiva reveló que 39 miARNs estaban diferencialmente expresados en tejido tumoral: 28 sobreexpresados y 11 infraexpresados. 22 de estos miARNs se validaron mediante RTqPCR en una cohorte independiente. Posteriormente, los análisis de supervivencia revelaron que dos miARNs, miR-21 y miR-188, se relacionaron con pronóstico. Además, el grupo de pacientes con elevada expresión de ambos miARNs (miR-21, miR-188) presentaba una supervivencia libre de enfermedad (SLE) y una supervivencia global (SG) más cortas que cada miARN analizado individualmente. El análisis multivariante de regresión de Cox reveló que la firma combinada puede considerarse como un biomarcador pronóstico independiente en este grupo de pacientes.

Por tanto se puede concluir que la tecnología de secuenciación masiva puede identificar específicamente miARNs desregulados en CPNM en estadios resecables. Además la sobreexpresión del miR-21 y el miR-188 se correlacionó con un peor pronóstico, y la firma combinada de ambos (miR-21<sup>alto</sup>- miR-188<sup>alto</sup>) representó un nuevo biomarcador pronóstico independiente en CPNM.