



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

PROGRAMA DE POSGRADO EN
CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

**“Evaluación de microRNAs en suero como
biomarcadores de pronóstico y respuesta al
tratamiento a cáncer de mama”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRIA EN CIENCIAS
FARMACOBIOLOGICAS

PRESENTA

QFB Gloria Estela Hernández Hernández

Directora de tesis

Dra. Diana Patricia Portales Pérez

Co-Director de Tesis

Dr. Juan Manuel Vargas Morales

Asesores

Dra. Edith Elena Uresti Rivera

Dra. Mariana Haydee García
Hernández

Asesor Clínico

Dr. Arturo Guel Pañola



San Luis Potosí, S.L.P.

Agosto 2021

Proyecto realizado en:

Laboratorio de Medicina Molecular y Traslacional del Centro de Investigación en Ciencias de la Salud y Biomedicina, de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.



El programa de Maestría en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACYT, registro 003382, Nivel en desarrollo.

Número de registro de la beca otorgada por CONACYT: 1008481

El proyecto fue financiado por Ciencias de fronteras con folio FORDECYT-PRONACES/40757/2020



Evaluación de microRNAs en suero como biomarcadores de pronóstico y respuesta al tratamiento a cáncer de mama by Hernández-Hernández Gloria Estela is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Comité Académico del Posgrado
En Ciencias Farmacobiológicas
Facultad de Ciencias Químicas / UASLP
Presente._**

Por medio de la presente comunicamos que la tesis llevada a cabo por la alumna de Maestría QFB. Gloria Estela Hernández Hernández, titulada: “Evaluación de microRNAs en suero como biomarcadores de pronóstico y respuesta al tratamiento a cáncer de mama”, ha sido concluida y aprobada por el comité tutorial para dar inicio a los trámites correspondientes para su titulación, la cual tendrá lugar el próximo día 30 de agosto a las 13:30 en el Auditorio Chico (G203), de la Facultad.

ATENTAMENTE

Dra. Diana Patricia Portales Pérez
Director de Tesis

Dr Juan Manuel Vargas Morales
Co-Director

Dra. Dra. Edith Uresti Rivera
Asesor

Dra. Mariana Haydee García Hernández
Asesor

Subcomité de Tesis

DIRECTORA DE TESIS: Dra. Diana Patricia Portales Pérez. Profesor Investigador del Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, S.L.P.

CO-DIRECTOR: Dr Juan Manuel Vargas Morales. Adscrito al Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas de la Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de San Luis Potosí, S.L.P.

ASESORA: Dra. Dra. Edith Uresti. Adscrita al Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas de la Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de San Luis Potosí, S.L.P.

ASESORA: Dra. Mariana Haydee García Hernández. Adscrita al Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas de la Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de San Luis Potosí, S.L.P.

Dedicatorias y agradecimientos

Este trabajo de tesis se realizó con mucho empeño y en una temporada de pandemia que hizo que realizara mi mayor esfuerzo para terminarla de una manera satisfactoria, este trabajo se lo dedico a mi familia, principalmente a mis padres, quienes me apoyan en cada una de mis decisiones, ellos me han apoyado y dándome fuerzas para seguir en momentos difíciles y no perdieron la fe en mí en ningún momento. Mi madre ha sido un pilar fundamental en mi vida, brindándome su apoyo como ninguna otra persona, con su carisma y gracia me ha enseñado a no rendirme cuando se me hacía que no podía seguir y luchar por alcanzar cada uno de los objetivos que me proponga.

A la Doctora Diana Portales, por brindarme la oportunidad de estar en su equipo de trabajo y formar una parte de mi vida en la investigación y alentarme a continuarla, pero, sobre todo, por depositar en mi la confianza y apoyo para realizar este proyecto que fue muy importante para mí, siempre con comprensión y apoyo en todos lo que se me presentó durante el desarrollo de esta tesis.

Al Dr. Guel por darme la oportunidad de estar en su servicio y ampliar mis conocimientos sobre el cáncer y poner en práctica mi formación.

A mis amigos, por sus buenos deseos y ánimos que me brindaron en cada momento. Principalmente a Edgar Tovias por brindarme su apoyo y echarme porras para que diera lo mejor de mí, también por escucharme en momentos de frustración y bloqueos.

A Edith y Eneida, por su apoyo, consejos y amistad que hicieron posible este proyecto.

Evaluación de microRNAs en suero como biomarcadores de pronóstico y respuesta al tratamiento a cáncer de mama

Resumen

La quimioterapia neoadyuvante es uno de los tratamientos para el cáncer de mama localmente avanzado y en etapa temprana existen varios esquemas de tratamiento, pero se han identificado algunos factores que involucran quimioresistencia. Por lo tanto, es relevante encontrar biomarcadores que puedan ser candidatos para el pronóstico y respuesta al tratamiento. Con base a datos preliminares de microarreglos por nuestro grupo de trabajo en tejido tumoral y tejido adyacente "sano" de pacientes con cáncer mama que mostraron una buena y nula respuesta al tratamiento, se identificó seis posibles miRNAs relacionados con la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. Además, por análisis bioinformático, se seleccionaron otros dos posibles candidatos; miR-125b-5p y miR-145-5p. Estos miRNAs se evaluaron por RT-PCR en 28 muestras de suero de pacientes clasificadas como quimiosensibles y quimioresistentes. Se encontró un aumento significativo de miR-145 ($p=0.0033$) entre el tiempo 0 y tiempo 5 de un subgrupo quimiorresistente y niveles elevados del miR-125b ($p=0.0204$) entre un subgrupo de quimiosensible y uno quimioresistente. Estos miRNAs al detectarse en circulación se consideran potenciales biomarcadores para el diagnóstico, seguimiento, así como blancos terapéuticos en condiciones patológicas. Sin embargo, será necesario llevar a cabo más estudios para validar el papel relevante de los miRNAs estudiados en suero de pacientes con cáncer de mama en este estudio y que puedan ser considerados como biomarcadores clínicos.

Palabras claves: Cáncer, Biomarcadores, miRNAs, quimioresistencia, quimiosensible,

Evaluation of serum microRNAs as biomarkers of prognosis and response to breast cancer treatment

Summary

Neoadjuvant chemotherapy is one of the options to locally advanced breast cancer, but some factors that involve chemoresistance have been identified. Therefore, it is relevant to find biomarkers that may be candidates for prognosis and response to cancer therapy. Based on preliminary microarray data by our working group in tumor tissue and “healthy” adjacent tissue from patients with breast cancer with or not response to neoadjuvant chemotherapy, it was possible to identify six miRNAs associated with this response to neoadjuvant chemotherapy. By bioinformatic analysis, two possible candidates were selected: miR-125b-5p and miR-145-5p. These miRNAs were evaluated in 28 patients classified as chemosensitive and chemoresistant by RT-PCR. A significant increase in miR-145 ($p = 0.0033$) was found between time 0 and time 5 of a chemoresistant subgroup and elevated levels of miR-125b ($p = 0.0204$) between a chemosensitive and a chemoresistant subgroup. These miRNAs can be found in circulation and could be considered as potential biomarkers for diagnosis, monitoring, as well as therapeutic targets in breast cancer: However, more studies will be necessary to corroborate the relevant role of miRNAs studied in serum of patients with breast cancer that can be considered as clinical biomarkers.

Keywords: Cancer, Biomarkers, miRNAs, chemoresistance, chemosensitive