

Bases moleculares del ácido retinoico en cáncer de mama: mecanismos inhibitorios implicados en la progresión tumoral

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia más frecuente en mujeres y la principal causa de muerte por esta enfermedad. El ácido all-trans retinoico (AR), metabolito activo de la vitamina A, actúa como regulador de la expresión génica y la diferenciación celular, y posee un reconocido potencial terapéutico en oncología debido a sus efectos en procesos celulares críticos, como la proliferación, la diferenciación, la invasión y la apoptosis. No obstante, su eficacia en tumores sólidos continúa siendo limitada. En este trabajo se investigaron los mecanismos antitumorales y antimetastásicos del AR en modelos experimentales de CM, así como el posible efecto sinérgico de su combinación con un inhibidor de la quinasa de adhesión focal (FAKi). Se realizaron análisis bioinformáticos, ensayos in vitro en líneas celulares humanas y murinas de CM, y estudios in vivo en modelos murinos de CM. El AR moduló la expresión de genes y proteínas involucradas en la adhesión celular y la dinámica del citoesqueleto, incluyendo la vía Src-FAK, y reguló diferencialmente la expresión génica en células sensibles y resistentes al tratamiento. Además, el AR reguló la expresión de marcadores de transición epitelio-mesénquima y redujo metaloproteinasas de matriz. El tratamiento con AR, solo o combinado con un inhibidor de FAK, promovió la relocalización de FAK hacia el núcleo, lo que sugiere una posible inhibición de su función citoplasmática vinculada a la motilidad celular, desestabilizando los complejos de adhesión focal.

Asimismo, se observó una reorganización del citoesqueleto de actina luego del tratamiento con AR, caracterizada por la formación de fibras longitudinales compatibles con un fenotipo celular menos móvil. En células T-47D, el AR disminuyó la migración celular mediante la inactivación de cofilina, a través de su fosforilación mediada por los receptores RAR α /RAR β y las vías Rac1/PAK1 y RhoA/ROCK, afectando la dinámica del citoesqueleto. Tanto el AR como FAKi, administrados individualmente o en combinación, redujeron la viabilidad, adhesión, migración e indujeron marcadores de apoptosis en células de CM murino LM3. El tratamiento combinado AR+FAKi mostró un efecto superior, reduciendo el crecimiento tumoral y aumentando la supervivencia de ratones en un modelo ortotópico murino. Asimismo, en ratones, el AR disminuyó la diseminación metastásica pulmonar. Finalmente, se observó la sobreexpresión de los genes PTK2 (FAK) y CFL1 (cofilina) en tejidos tumorales y metastásicos, en comparación con tejidos normales, especialmente en mama, reforzando el papel de estas proteínas en la progresión tumoral y la diseminación metastásica. Niveles elevados de expresión de PTK2 y CFL1 se asociaron con un pronóstico más desfavorable y un mayor riesgo de metástasis y mortalidad en pacientes con CM. En conjunto, nuestros hallazgos demuestran que el AR interfiere con múltiples mecanismos asociados a la progresión del CM, y que la inhibición de FAK potencia su efecto terapéutico. FAK y cofilina se postulan como nuevas dianas involucradas en los efectos antitumorales del AR y como posibles biomarcadores pronósticos en CM.

Doctoranda: Fiorella Vanderhoeven.

Año: 2025.