

**POLIPOSI ADENOMATOSA FAMILIAR I CÀNCER  
COLORECTAL**  
**Estudi genòmic i anàlisi d'alteracions de la via de Wnt**

Memòria presentada per

**Antònia Obrador Hevia**

Per optar al Grau de

**Doctor**

Tesi realitzada sota la direcció del  
Dr. Gabriel Capellà i Munar  
a l'Institut Català d'Oncologia

Tesi adscrita al departament de Genètica de la  
Facultat de Biologia  
Universitat de Barcelona  
Programa de Genètica (Bienni 2002-2004)  
Tutora: Dra. Marta Pascual

Gabriel Capellà

Marta Pascual

Antònia Obrador

Barcelona, Abril de 2007

**Objectius**



### **1. Caracterització molecular d'adenomes de FAP**

És vital conèixer els canvis que es produeixen durant les primeres etapes del desenvolupament tumoral per obtenir millors eines per al diagnòstic i tractament de la malaltia. Els adenomes de poliposi adenomatosa familiar són una excel·lent eina per a l'estudi del càncer colorectal en la seva etapa inicial. Els canvis en aquests adenomes respecte a la mucosa colònica normal poden afectar diferents mecanismes moleculars. La via de Wnt és clau en el desenvolupament del càncer de còlon. Es va pensar que canvis en els components d'aquesta via podien tenir un paper molt important en aquestes primeres etapes de la progressió tumoral.

Objectius:

- 1.1. Cerca d'alteracions somàtiques del gens *APC* i *KRAS*
- 1.2. Estudi de la localització subcel·lular i dels nivells de la proteïna  $\beta$ -catenina
- 1.3. Anàlisi de l'expressió dels components de la via de Wnt: *APC*, *C-MYC*, *AXINA2* i *sFRP1*
- 1.4. Generació de perfils genòmics

### **2. Estudi de la relació entre inestabilitat cromosòmica i mutacions en el gen *APC***

Els gens implicats en el *checkpoint* de mitosi, *BUB1B* i *MAD2L1* poden ser alterats per defectes en *APC* i poden estar implicats en la inestabilitat cromosòmica que es dona en un context on *APC* està inactivat.

Objectius:

- 2.1. Anàlisi de l'expressió dels gens *BUB1B*, *MAD2L1* i *STMN1* en biòpsies humanes de càncer colorectal
- 2.2. Estudi dels efectes de la modulació de l'expressió del gen *APC* sobre la transcripció dels gens *BUB1B*, *MAD2L1* i *STMN1*
- 2.3. Estudi *in silico* de la coregulació de *BUB1B*, *MAD2L1* i *STMN1* amb gens de la via de Wnt

### **3. Determinació de perfils d'expressió en mostres de càncer colorectal mitjançant *microarrays* d'expressió**

Com que els canvis que es donen en la transformació maligna afecten molts processos cel·lulars, és important comptar amb estratègies d'anàlisi global del genoma. La determinació dels perfils d'expressió i genòmics del càncer colorectal pot ajudar a entendre millor quines són les vies alterades en el càncer i a descobrir nous gens implicats en aquest procés.

Objectius:

- 3.1. Determinació dels gens diferencialment expressats entre els teixits de mucosa normal, adenoma i carcinoma de càncer colorectal
- 3.2. Estudi de les diferències d'expressió entre els diferents estadis i localitzacions del carcinoma
- 3.3. Validació dels resultats amb la tècnica de la PCRq