

**UNIVERSITAT DE BARCELONA**  
**DEPARTAMENT DE GENÈTICA**

**Expressió diferencial determinant del fenotip  
metastàtic en un model d'adenocarcinoma de pulmó  
humà**

**Mireia Martín Satué**

**Barcelona 2000**

**UNIVERSITAT DE BARCELONA**

**FACULTAT DE BIOLOGIA**

**DEPARTAMENT DE GENÈTICA**

**Programa Genètica**

**Bienni 1993-95**

Memòria presentada per **Mireia Martín Satué** per a optar al grau de Doctora en Biologia.

El present treball ha estat realitzat sota la direcció del **Dr. Jerónimo Blanco Fernández** al Departament de Biologia Cel·lular del Institut de Recerca Oncològica.

La interessada



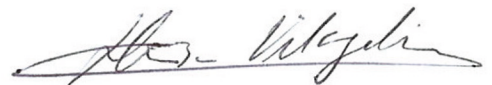
**Mireia Martín Satué**

Vist i plau del Director de la Tesi



**Dr. Jerónimo Blanco Fernández**

Vist i plau de la Tutora



**Dra. Lluïsa Vilageliu**

**Barcelona, Gener 2000**

## **Agraïments**

*Desitjo expressar el meu agraïment a*

*El Dr. Jerónimo Blanco, per haver afavorit la realització dels diferents projectes que han donat com a fruit aquesta Tesi Doctoral.*

*El Dr. Rutllant, per haver-me acceptat com a becària a l'Institut de Recerca Oncològica, i el Dr. Bosch, per haver seguit amb interès les etapes finals d'aquest treball.*

*La Dra. Ortiz Casado i el Dr. Piedrafita, a qui dec les meves primeres passes científiques. Amb ells l'e-mail ha tingut sentit durant tots aquests anys.*

*La Rosabel Marrugat, per la seva dedicació i entusiasme en la feina però sobretot per la seva amistat.*

*La Pura, la Roser, el Cisco i la Maribel perquè ens han unit crisis i èxits, plors i rialles.*

*Els ex-companys de Citometria, del LIO i d'Administració de l'Institut de Recerca Oncològica per la seva col·laboració en diferents aspectes d'aquest treball.*

*L'Almudena García i la Núria Cortadellas del Servei de Microscopia Electrònica de la Universitat de Barcelona per la seva excel·lent col·laboració.*

*La Isabel Faurat, que sempre ha estat al meu costat amb un optimisme insuperable.*

*El Dr. Carles Solsona i el Dr. Joan Blasi del Departament de Biologia Cel·lular i Anatomia Patològica de la Facultat de Medicina, per haver-me facilitat extraordinàriament l'etapa final de l'elaboració d'aquest treball.*

*Tot el personal de la Unitat de Cures Pal·liatives de l'Institut Català d'Oncologia i, en especial a l'equip de voluntaris coordinat per l'Anna Novelles, per ser una font inesgotable d'aprenentatge.*

*La Dra. Lluïsa Vilageliu per haver estat per a mi més que una tutora.*

*Tota la meva família, especialment els meus pares, pel seu continu estímul i incondicional recolzament.*

*En Pepe, per TOT.*

La Ciència és un dels tramvies que ens permet  
transitar entre els què i els per què

A en Pepe

## ÍNDEX

<b>Llistat d'abreviatures</b>	iii
<b>Introducció</b>	1
CÀNCER DE PULMÓ	1
METÀSTASI	1
Patrons de distribució de les metàstasis	2
Fenòmens endotelials a la inflamació com a model de migració transendotelial	2
SELECTINES	
Estructura i tipus	3
Lligands	3
Síntesi dels lligands. Les Fucosiltransferases	4
Expressió de les Fucosiltransferases	5
Fucosiltransferases i càncer	5
INTEGRINES	
Estructura i tipus	6
Activitat	7
Integrines i càncer	7
DEGRADACIÓ DE LA MATRIU EXTRACEL·LULAR	
METAL·LOPROTEASES DE MATRIU	
Estructura i tipus	8
Activitat	9
Metal·loproteases i càncer	9
Regulació de l'activitat metal·loproteàsica de les cèl·lules tumorals per components de la matriu extracel·lular	10
<b>Objectius</b>	13
<b>Resultats i Discussió</b>	15
<b>Capítol I.</b> L'expressió incrementada dels gens de les Fucosiltransferases del tipus $\alpha(1,3)$ es correlaciona amb l'adhesió depenent d'E-selectina i el potencial metastàtic de les cèl·lules d'adenocarcinoma de pulmó humà	15
<b>Capítol II.</b> La sobreexpressió de Fucosiltransferasa VII és suficient per a l'adquisició del fenotip colonitzador de pulmó a les cèl·lules d'adenocarcinoma de pulmó humà HAL-24Luc	39
<b>Capítol III.</b> Expressió de les metal·loproteases de matriu i la regulació de la seva activitat a cèl·lules d'adenocarcinoma de pulmó humà	63
<b>Capítol IV.</b> Identificació de l'expressió gènica de Semaforina E a cèl·lules metastàtiques d'adenocarcinoma de pulmó humà mitjançant la tècnica del <i>differential display</i> d'RNA	99

<b>Discussió general</b>	115
<b>Conclusions</b>	121
<b>Bibliografia</b>	123



**LLISTAT  
D'ABREVIATURES**

- APMA: p-aminophenylmercuric acetate  
CHO: Chinese Hamster Ovary Cells  
DNA: Deoxyribonucleic Acid  
DDRT-PCR: Differential Display Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction  
ERK: Extracellular-signal Regulated Kinase  
Ets: familia de factors de transcripció regulats per ERK  
FAK: Focal Adhesion Kinase  
FBS: Fetal Bovine Serum  
Fuc-T: Fucosiltransferasa  
Gal: galactosa  
GlnNAc: N-acetil glucosamina  
HUVEC: Human Umbilical Vein Endothelial Cell  
i.m.: intramuscular  
i.v.: intravenós  
ICAM: Intercellular Adhesion Molecule  
IL-1: interleuquina-1  
Le<sup>a</sup>: antigen Lewis<sup>a</sup> (Gal $\beta$ 1,3GlnNAc-R)  
Le<sup>x</sup>: antigen Lewis<sup>x</sup> (Gal $\beta$ 1,4GlnNAc-R)  
LFA-1: Lymphocyte-Associated Antigen-1  
Mac-1: Macrophage Antigen-1  
MAPK: Mitogen Activated Protein Kinase  
MMP: Matrix Metalloproteinase  
MMP-2: Matrix Metalloproteinase-2, Gelatinasa A, Col·lagenasa de tipus IV de 72 kDa  
MMP-9: Matrix Metalloproteinase-9, Gelatinasa B, Col·lagenasa de tipus IV de 92 kDa  
MT-MMP: Membrane Type-Matrix Metalloproteinase  
NSCLC: Non Small Cell Lung Cancer  
PMA: Phorbol 12-Myristate 13-Acetate  
PECAM-1: Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1  
poly(A)<sup>+</sup>: polyadenylated  
RNA: Ribonucleic Acid  
RGD: arginina-glicina-aspartic  
SCLC: Small Cell Lung Cancer  
sema: semaforina  
SH2 i SH3: dominis homòlegs a Src  
TIMP: Tissue Inhibitor of Metalloproteinase  
TNF: Tumor Necrosis Factor  
VCAM: Vascular Cell Adhesion Molecule  
VLA: Very Late Antigen