

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

OBJECTIUS

La metàstasi és un procés histopatològic especialment complex per al seu estudi. Aquesta complexitat es deriva tant de la implicació de tots els nivells d'organització de l'organisme afectat (molecular, cel·lular, tissular, orgànic i sistèmic) com de l'alta diversitat inherent a cadascun d'ells. Una eina essencial de treball és la disposició de models cel·lulars que permetin tant l'estudi específic i puntual d'alguns aspectes del desenvolupament de la patologia com la seva integració en el conjunt del procés.

A partir d'aquests principis estratègics hem disposat, pel desenvolupament d'aquest estudi, de dues línies cel·lulars d'adenocarcinoma de pulmó humà derivades d'una mateixa població parental (Inufusa *et al.*, 1991). Aquestes línies, caracteritzades per una alta (HAL-8) i nul·la (HAL-24) capacitat metastàtica, proporcionen un model molt sòlid per a la validació dels resultats diferencials. És així que ens varem plantejar com a objectiu general **la caracterització d'expressions diferencials que, de manera constitutiva o regulada, presentessin ambdós tipus cel·lulars.**

Donat que les cèl·lules HAL-8 sobreexpressen l'antigen sialil-Lewis^x dimèric en relació a les cèl·lules HAL-24, ens varem proposar com a primer objectiu **caracteritzar l'expressió d'altres oligossacàrids fucosilats més relacionats amb la metàstasi i determinar el seu paper a l'adhesió d'aquestes cèl·lules tumorals a l'endoteli.** Donades les diferències d'expressió que varem observar en algunes d'aquestes molècules, ens varem plantejar **l'estudi de l'expressió dels gens de les Fucosiltransferases del tipus $\alpha(1,3)$, enzims responsables de la seva síntesi** (*Capítol I: Enhanced expression of $\alpha(1,3)$ -Fucosyltransferase genes correlates with E-selectin-mediated adhesion and metastatic potential of human lung adenocarcinoma cells*).

Un cop demostrat el paper clau del sialil-Lewis^x a l'adhesió de les cèl·lules HAL-8 així com la relació entre l'expressió del gens de les Fucosiltransferases del tipus $\alpha(1,3)$ i la capacitat metastàtica d'aquestes cèl·lules, el següent objectiu plantejat va ser **determinar si la sobreexpressió de determinades Fucosiltransferases $\alpha(1,3)$ modifica les propietats adhesives i el potencial colonitzador de pulmó de les cèl·lules no metastàtiques HAL-24** (*Capítol II: Overexpression of $\alpha(1,3)$ -fucosyltransferase VII is sufficient for the acquisition of lung colonization phenotype in human lung adenocarcinoma HAL-24Luc cells*).

Caracteritzat el model d'adhesió a l'endoteli de les cèl·lules HAL-8 i HAL-24 i demostrat el paper de l' $\alpha(1,3)$ -Fucosiltransferase VII en aquesta etapa de la metàstasi, ens varem proposar **estudiar la implicació de les metal·loproteases en la migració transendotelial de les cèl·lules metastàtiques d'adenocarcinoma de pulmó així com la regulació de la seva expressió tant per integrines com per la matriu extracel·lular**

(Capítol III: Expressió de les metal·loproteases de matriu i la regulació de la seva activitat a cèl·lules d'adenocarcinoma de pulmó humà).

Donat el caràcter multigènic del desenvolupament de les metàstasis i l'interès en trobar gens responsables d'aquest procés, com a objectiu final ens varem plantejar **l'anàlisi de l'expressió gènica diferencial de les cèl·lules HAL-8 i HAL-24** (*Capítol IV: Identification of semaphorin E gene expression in metastatic human lung adenocarcinoma cells by mRNA differential display*).