



**ESTUDI GENÈTIC INTEGRAL DE LA REGIÓ 4p15 I IDENTIFICACIÓ  
DE *PI4K2B* I *STIM2* COM A GENS ALTERATS EN  
CÀNCER COLORECTAL**

Memòria presentada per

**Álvaro Aytés Meneses**

Per optar al grau de

**Doctor per la Universitat de Barcelona**

Tesi realitzada sota la direcció del  
Dr. Alberto Villanueva Garatachea  
Al Laboratori de Recerca Translacional de  
L'Institut Català d'Oncologia.

Tesi adscrita al departament de Biologia cel·lular i anatomia patològica  
Facultat de Medicina  
Universitat de Barcelona  
Programa de Biologia i patologia cel·lular (bieni 2001-2003)  
Tutor: Dr. Carles Enrich

Alberto Villanueva

Carles Enrich

Ávaro Aytés

Barcelona, Juny de 2007

# Sumari



- Hem generat una llibreria de CCR i MH xenoempeltades en ratolins atímics que ens ha permès un abordatge genètic de les cèl·lules tumorals, lliure de contaminació per cèl·lula normal humana. Aquesta col·lecció de mostres serà de gran utilitat en futurs treballs que vulguin aprofundir en la biologia molecular del CCR i del procés metastàtic
- El 28,2 % i 25 % del CCR i MH, respectivament, presenten LOH a la regió 4p15. La LOH detectada és el reflex d'una pèrdua al·lèlica, si no que probablement sigui fruit de processos de recombinació mitòtica, o pèrdua i duplicació, associats a un escenari de CIN. Hem definit una regió mínima de LOH, centrada pel marcador D4S2397, a la que hem anomenat Regió A.
- Els gens candidats de la Regió A no són portadors de mutacions, microdeleccions, ni delecions en homozigosi. Tampoc presenten alteracions en els patrons de metilació de les seves regions promotores.
- L'anàlisi de l'expressió dels gens de la Regió A ha evidenciat que aquests es troben sobreexpressats en CCR i MH independentment de la presència de LOH. L'anàlisi quantitatiu dels nivells de mRNA revela que aquesta sobreexpressió es significativa per a *PI4K2B* i *STIM2*.
- La detecció de nivells alts de proteïna PI4K2B és un factor de bon pronòstic en pacients de CCR. Els nivells alts de mRNA s'associen a una millor resposta al tractament basat en 5-FU. No hem trobat associació entre l'expressió de *STIM2* i el pronòstic dels pacients de CCR.
- Els nostres experiments de regulació transcripcional posen de manifest que *PI4K2B* i *STIM2* estan sota control transcripcional directe del complex TCF4/ $\beta$ -catenina, i que per tant, són gens diana de la via de Wnt.
- La depleció mitjançant siRNA, tant de *PI4K2B* com de *STIM2*, incrementa la proliferació en cèl·lules DLD-1 de CCR. La sobreexpressió d'aquests mateixos gens en cèl·lules SW480, també de CCR, dona lloc a una inhibició de la capacitat clonogènica. Aquesta inhibició és completa en el cas de *PI4K2B*, i parcial en el cas de *STIM2*.
- Els tumors generats in vivo, mitjançant injecció subcutània de cèl·lules SW480/*STIM2*, són més petits i creixen més lentament que els de les cèl·lules control