

**Regulació de la producció de gelatinases
(MMP2 i MMP9) pels limfòcits.
Implicació en malalties inflamatòries i
síndromes limfoproliferatives**

Tesi presentada per

Marta Segarra Blasco

per a optar al grau de Doctora en Bioquímica

per la Universitat de Barcelona

Tesi dirigida per la Dra. Ma. Cinta Cid Xutglà

Departament de Medicina

Facultat de Medicina

Universitat de Barcelona, IDIBAPS

Barcelona, Març 2006

OBJECTIUS

OBJECTIUS

1. Investigar l'expressió de les metal·loproteïnases MMP2, MMP9 i MMP14 induïda per la interacció entre integrines i la proteïna de la matriu extracel·lular fibronectina en diferents línies cel·lulars derivades de limfòcits T i B.
2. Estudiar a quins nivells en la regulació de les MMPs intervé la senyalització per integrines i valorar els efectes funcionals de la proteolisi resultant en el procés d'invasió limfocitària a través de Matrigel (membrana basal reconstruïda).
3. Analitzar els mecanismes de senyalització implicats en la inducció de gelatinases per proteïnes de matriu extracel·lular en els limfòcits T. S'exploraran les principals vies de transducció de senyals vehiculitzades per integrines, concretament: Focal adhesion kinase (FAK), tirosina-cinases de la família Src, MAPK i PI3K.
4. Determinar l'expressió de gelatinases (MMP2 i MMP9) i l'activador de MMP2, MMP14, en seccions d'artèria temporal de pacients amb arteritis de cèl·lules gegants. Estudiar la correlació topogràfica amb l'expressió d'integrines i relacionar l'activitat gelatinolítica amb el grau d'infiltració limfocitària de la paret vascular.
5. Aplicar els coneixements derivats dels mecanismes de senyalització en la producció de MMPs pels limfòcits T a línies cel·lulars de limfoma B i de mieloma múltiple. Estudiar l'efecte del fàrmac talidomida, utilitzat en el tractament d'aquests tumors, en la producció de MMPs induïda per fibronectina i en les vies de senyalització involucrades en aquest procés.