

## **IV CONCLUSIONES**



1. El factor de transcripción AP-1 presenta una regulación diferencial en el músculo esquelético durante el crecimiento tumoral, lo que sugiere que este factor está implicado en el desarrollo de la caquexia asociada al cáncer. Por el contrario, otros factores de transcripción estudiados (NF- $\kappa$ B, C/EBP y Sp-1) no parecen estar implicados directamente en el desarrollo del proceso caquético, al menos a nivel muscular.
2. El factor miogénico MyoD presenta importantes cambios en sus niveles en el músculo esquelético de diferentes modelos experimentales de tumores caquéticos, así como en el músculo de pacientes con cáncer de páncreas. La administración aguda de LPS a ratas también afecta marcadamente los niveles musculares de MyoD. Estos datos sugieren una implicación de dicho factor en el desarrollo de la caquexia asociada al crecimiento tumoral y otros procesos patológicos.
3. La administración de SP100030, inhibidor de NF- $\kappa$ B y AP-1, logra revertir parcialmente los efectos asociados al crecimiento del hepatoma ascítico Yoshida AH-130. Este efecto está asociado a una inhibición de la actividad de unión de AP-1 al DNA, un aumento en la expresión de MyoD, y una disminución en la proteólisis muscular.
4. El tratamiento con GW1929, agonista de PPAR $\gamma$ , induce una recuperación en el peso de los músculos *extensor digitorum longus* de ratones portadores de carcinoma pulmonar de Lewis, asociado a un restablecimiento de los niveles de MyoD. Este compuesto también induce una disminución en la proteólisis de estos músculos *in vitro*.
5. La sobreexpresión de Tam67, dominante negativo de AP1, revierte totalmente los efectos causados por la adición de TNF- $\alpha$  al medio de cultivo de mioblastos C2C12 en diferenciación. Este efecto es producido por el restablecimiento del programa de diferenciación muscular, mediado por una disminución de ciclina D1, una recuperación de los niveles de MyoD y un aumento de la proteína MHC en estas células.
6. La transferencia génica *in vivo* de dominante negativo de AP-1 Tam67 mediante adenovirus, produce una atenuación en la caída de los niveles de MyoD en el músculo gastrocnemius de animales portadores de tumor.

