

**DEPARTAMENT DE BIOLOGIA CEL·LULAR I ANATOMIA PATOLÒGICA
FACULTAT DE MEDICINA
UNIVERSITAT DE BARCELONA**

**PROGRAMA DE DOCTORAT
BIOLOGIA I PATOLOGIA CEL·LULARS
Bienni 2002-2004**



**ANÀLISI DELS MECANISMES MOLECULARS IMPLICATS EN
EL DESENVOLUPAMENT I PROGRESSIÓ
DELS LIMFOMES DE CÈL·LULA B PETITA**

**Tesi presentada per Verònica Fernández Pascual
per optar al grau de Doctora en Biologia**

**Director de tesi: Dr. Elías Campo Güerri
Tutor: Dr. Carles Enrich Bastús
Barcelona 2008**

No hi ha vent favorable per a qui no sap on va (*Séneca*)

L'home més lent, que no perd de vista la fi, va sempre més ràpid
que el que viatja sense perseguir un punt fix (*Gotthold Ephraim Lessing*)

OBJECTIUS

Hipòtesi general

Els Limfomes No Hodgkin, i concretament els limfomes de cèl·lula B petita MCL i CLL, presenten un conjunt d'alteracions genètiques que afecten l'homeòstasi cel·lular i que desencadenen els processos de tumorigènesi. Aquest coneixement és molt útil tant per l'estudi de les característiques clinicopatològiques de dits limfomes com per la seva aplicació en criteris de diagnòstic i tractament.

Objectius

Aquesta hipòtesi s'ha analitzat a diferents nivells. Per una banda s'ha estudiat la possible alteració de certs factors que participen en les vies de proliferació cel·lular i apoptosi en diversos tipus de NHL. Per l'altra, s'ha analitzat la integració global del coneixement d'aquestes alteracions en la biologia d'aquestes malalties.

1. Estudi de gens implicats en la proliferació cel·lular i la supervivència dels pacients de MCL.
 - Anàlisi de l'expressió d'un conjunt de gens d'interès que semblen estar implicats en la proliferació del MCL, especialment la signatura de proliferació i altres gens reguladors de cicle cel·lular, en una sèrie gran de pacients d'aquest tipus de limfoma en què hi hagi material congelat disponible.
 - Determinació de bons predictors multigènics de la supervivència dels pacients que impliquin el mínim nombre de gens amb major capacitat de predicció, per aplicar-ho a la rutina diagnòstica (teixit fixat en formol i inclòs en parafina, FFPE).
 - Estudi concret de la relació dels nivells d'expressió del gen MDM2 amb la supervivència dels pacients, l'estat genòmic del seu locus i la presència del polimorfisme SNP309 en el promotor de dit gen.

2. Anàlisi de l'apoptosi en MCL, CLL i altres NHL; centrat en la via extrínseca i els receptors de mort pel factor TRAIL.
 - Estudi de la presència d'inactivació gènica dels gens que codifiquen pels receptors de mort TNFRSF10A i TNFRSF10B en una sèrie gran de tumors limfoides i un conjunt de població normal.
 - Detecció de variants polimòrfiques d'ambdós gens i estudi de la seva associació com a factors de risc epidemiològic a patir aquests tipus de limfomes.

3. Descobriment de nous factors implicats en la progressió clínica primerenca de les CLL.
 - Anàlisi dels perfils globals d'expressió d'una sèrie de pacients no tractats amb mostres seqüencials al diagnòstic i després de la progressió i abans del tractament; en comparació amb un grup de pacients amb evolució clínica estable.
 - Estudi de les alteracions cromosòmiques per CGH i detecció de l'adquisició d'aberracions durant els fenòmens de progressió.
 - Determinació de l'estat de certs gens supressors de tumors que poden contribuir a l'evolució de la malaltia.