

**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**

Si has fet castells a l'aire, no has perdut el temps, allà és on han d'estar.
Ara, posa-ls'hi fonaments. (*Henry David Thoreau*)

CONCLUSIONS

1. El millor predictor de la supervivència de pacients amb limfoma de cèl·lules del mantell (MCL) que implica el mínim nombre de gens és el basat en l'expressió gènica de RAN, MYC, TNFRSF10B, POLE2 i SLC29A2.
2. Mentre que l'alta expressió de RAN, MYC, POLE2 i SLC29A2 es correlaciona amb una supervivència inferior dels pacients, l'alta expressió de TNFRSF10B es relaciona amb millor pronòstic.
3. El model de 5 gens es pot aplicar en el moment del diagnòstic tant en teixit congelat com en teixit de rutina fixat amb formol i inclòs en parafina (FFPE), de manera que es pot fer servir en sèries llargues de pacients de forma retrospectiva i mitjançant plataformes automatitzades.
4. El model de 5 gens és més acurat i objectiu que les mesures immunohistoquímiques de l'índex proliferatiu Ki67.
5. Els alts nivells d'expressió del gen MDM2 s'associen amb mal pronòstic en MCL; i es podrien explicar pel guany del seu locus genòmic en alguns casos.
6. La freqüència del SNP309 en els pacients de MCL estudiats és similar a la de la població normal i no es relaciona amb altres paràmetres biològics o clínics que caracteritzen la malaltia.
7. L'al·lel G del SNP309 s'observa més freqüentment en dones amb MCL, tot i que no es relaciona amb una disminució en l'edat al diagnòstic o la supervivència quan es compara amb homes que pateixen la malaltia.
8. Les mutacions de p53 s'associen amb pitjor pronòstic en MCL, però no amb la sobreexpressió de MDM2 ni amb la presència del SNP309.
9. Les mutacions dels gens TNFRSF10A i TNFRSF10B són poc freqüents en neoplàsies limfoides, inclosos casos amb deleccions de 8p, indicant que la seva alteració no és rellevant per explicar la resistència a l'apoptosi observada en aquests tipus de limfomes.
10. La presència del polimorfisme A1322G al domini de mort de TNFRSF10A s'associa amb un augment del risc a patir MCL i CLL. Per altra banda la

presència del polimorfisme C626G al domini d'unió a lligand de TNFRSF10A sembla jugar un paper protector en MCL; suggerint un possible paper de dits polimorfismes en la resistència a la mort mediada per TRAIL.

11. La freqüència de cosegregació en homozigosi dels polimorfismes G422A i C626G, situats al domini d'unió a lligand de TNFRSF10A; és més alta en MCL comparada amb la de la població normal, com ja s'havia observat en altres tipus de tumors humans.
12. La progressió clínica primerenca de la CLL s'associa amb una discreta evolució cariotípica (adquisició de trisomia 12; i guanys 5q21-23 i 11pter-p14).
13. La inactivació de determinats gens supressors de tumors (p53 i p16^{INK4a}) pot jugar un paper en la progressió clínica primerenca de les CLL.
14. La progressió clínica de les CLL en les fases primerenques de la malaltia s'associa amb la modulació de l'expressió d'un petit grup de gens (58) que participen en diferents vies cel·lulars. Destaca un subconjunt de gens que actuen en la inhibició de l'adhesió i motilitat cel·lulars, els quals presenten una disminució de la seva expressió en la sèrie de pacients estudiada.