

Programa de Doctorat de Biomedicina
Facultat de Biologia
Bienni 2001-2003

Modulació de la sensibilitat a la gemcitabina mitjançant estratègies de teràpia gènica en càncer de pàncreas humà.

Memòria presentada per
Sandra Pérez Torras

Per optar al grau de
Doctor

Tesi doctoral sota la direcció de la **Dra. Adela Mazo Sánchez**
al Departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la Universitat de Barcelona

La directora

L'autora

Adela Mazo

Sandra Pérez

Barcelona, Maig 2007

Conclusions

1. La sobreexpressió del transportador de nucleòsids equilibratiu hENT1 mitjançada per adenovirus permet assolir un augment significatiu del transport sensible a NBTI en línies cel·lulars amb un transport basal baix, alhora que indueix un arrest a la fase G₂ del cicle cel·lular i redueix l'expressió d'enzims implicats en el metabolisme dels àcids nucleics.
2. La introducció del transportador hENT1 indueix, sorprenentment, una quimioresistència a la gemcitabina en models *in vitro*. Tanmateix, la transferència del transportador *in vivo* combinada amb el fàrmac inhibeix el creixement tumoral.
3. La introducció per infecció adenoviral del transportador hCNT1 provoca un augment del transport sodi-dependent i indueix un arrest a la fase S del cicle cel·lular en cèl·lules tumorals.
4. La sobreexpressió de hCNT1 indueix mort cel·lular per necrosi i inhibeix eficientment el creixement de tumors al teixit subcutani de ratolins atímics. La combinació terapèutica amb la gemcitabina provoca una inhibició més elevada del creixement tumoral.
5. Els nivells de comunicació intercel·lular mitjançats per unions gap determinen l'eficàcia citotòxica de la gemcitabina. Aquesta correlació posa de manifest que la resposta citotòxica a aquest fàrmac pot amplificar-se per efecte adjacent. L'augment de comunicació cel·lular per sobreexpressió de connexina 26 corrobora l'existència d'efecte adjacent *in vitro* i millora la resposta antitumoral *in vivo*.
6. La generació d'un adenovirus replicatiu que expressa el gen p53 sota el control del promotor de fase tardana (MLP) del virus ha permès demostrar que l'expressió de p53 en aquesta fase millora l'acció antitumoral de l'adenovirus quan aquest és injectat intratumoralment.
7. L'estandarització i caracterització de nous models ortotòpics de càncer de pàncreas humà ha evidenciat que les característiques histològiques i genètiques, així com el patró de disseminació metastàtica dels tumors d'origen es mantenen estables al llarg de, com a mínim, 3 generacions.