

Título: ESTUDIO DE LA FASE PERIVASCULAR DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA CEREBRAL: EFECTO DE LA SOBREEXPRESIÓN TUMORAL DE HER2 EN LA REGULACIÓN DEL ENDOTELIO CEREBROVASCULAR POR ASTROCITOS

Nombre: Masana Diego, Daniel

Universidad: Universidad de Alcalá

Departamento: Biomedicina y Biotecnología

Fecha de lectura: 01/04/2019

Programa de doctorado: Programa de Doctorado en Biología Funcional y Biotecnología por la Universidad de Alcalá

Dirección:

> **Director:** FERNANDO VIDAL VANACLOCHA

Tribunal:

> **presidente:** ALFREDO CARRATO MENA

> **secretario:** JAVIER CORTÉS CASTÁN

> **vocal:** Cristina Peña Maroto

Descriptores:

> CIENCIAS MEDICAS

El fichero de tesis ya ha sido incorporado al sistema

> 446217_299610.pdf

Localización: BIBLIOTECA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD. CAMPUS UNIVERSITARIO. 28871 ALCALA DE HENARES

Resumen: La metástasis cerebral es una importante causa de muerte en pacientes con cáncer avanzado, y su desarrollo se inicia en un microambiente funcional condicionado por el endotelio cerebrovascular (ECV) y los astrocitos de la barrera hematoencefálica (BHE), desconociéndose en gran medida su patogenia molecular, y no existiendo por el momento biomarcadores que pronostiquen el riesgo de padecerlas, o que representen dianas moleculares para su tratamiento.

El presente proyecto se planteó con el objetivo de estudiar el microambiente neurovascular y el patrón de crecimiento de la metástasis cerebral y, más en concreto, la actividad transcripcional y el secretoma del ECV en respuesta a factores solubles del astrocito activado por células del cáncer de mama con o sin sobreexpresión de Her2, tras su exposición o no a factores característicos del microambiente tumoral.

Los resultados obtenidos demostraron que el crecimiento inicial de las metástasis cerebrales tanto experimentales como clínicas se produjo en el espacio perivascular, quedando la barrera hematoencefálica (BHE) original desdoblada en dos nuevas barreras, una interna hematotumoral (entre sangre y tejido metastásico), y otra externa neurotumoral (entre tejido metastásico y tejido nervioso).

Al profundizar mediante modelos in vitro en las interrelaciones funcionales que acontecen en el microambiente

de la metástasis cerebral entre células tumorales, astrocitos perivasculares y células del ECV, el presente trabajo demostró por vez primera una alteración en la expresión génica y la composición del secretoma del ECV inducido por astrocitos activados por factores tumorales. Más en concreto, demostró que el microambiente tumoral (MAT) en condiciones de privación de oxígeno (hipoxia), estrés oxidativo, estímulo mecánico e inflamación, activaron en tumores con sobreexpresión de Her2, la producción de factores estimulantes de astrocitos, cuyo efecto sobre el ECV propició su paso a un estado neuroespecífico proinflamatorio, caracterizado por su aumento en la expresión génica de Clau-1, Vcam-1 y Pecam-1 (implicados en la regulación de las relaciones intercelulares), de Vegfr-2, Rage y Col-IV (implicados en la regulación de la diferenciación endotelial) y de Pgp (implicado en la regulación de los intercambios moleculares transcelulares); también la producción de un secretoma enriquecido en proteínas implicadas en los procesos de desarrollo neural, regulación neurovascular y de la BHE, neuroinflamación, neuroprotección, neurotrofismo, neurodegeneración y desarrollo tumoral.

De esta forma se pudo verificar la hipótesis planteada en el proyecto, y concluir que el crecimiento metastásico precoz en el microambiente perivascular del cerebro alteró la función de los astrocitos que regulan el endotelio de la BHE, contribuyendo la sobreexpresión de Her2 a la clase de respuesta funcional del tumor en el microambiente perivascular, con respecto a su efecto regulador del ECV por intermediación de los astrocitos perivasculares