



Título: CONSECUENCIAS DE LA INHIBICIÓN DE GLUTAMINASA EN LOS PERFILES DE EXPRESIÓN GÉNICA DE CÉLULAS TUMORALES

Nombre: MARTÍN RUFÍAN, MERCEDES

Universidad: Universidad de Málaga

Departamento: BIOLOGIA MOLECULAR, BIOQUIMICA Y QUIMICA ORGANICA

Fecha de lectura: 17/11/2008

Programa de doctorado: QUÍMICA AVANZADA, PREPARACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE MATERIALES

Dirección:

> **Director:** FRANCISCO J. ALONSO CARRIÓN

> **Codirector:** JUAN ANTONIO SEGURA CHECA

Tribunal:

> **presidente:** Josefa Liboria Segovia Parra

> **secretario:** ANA CAROLINA DONADO

> **vocal:** ANTONIO HEREDIA BAYONA

> **vocal:** FRANCISCO JESÚS GONZÁLEZ SÁNCHEZ

> **vocal:** MARÍA PAZ CARRASCO JIMÉNEZ

Descriptores:

> QUIMICA DE PRODUCTOS NATURALES ORGANICOS

El fichero de tesis no ha sido incorporado al sistema.

Resumen: Los tumores consumen grandes cantidades de glutamina para satisfacer sus necesidad energéticas y de nitrógeno, siendo la actividad glutaminasa (GA) la responsable de la hidrólisis de glutamina. Esta enzima se encuentra prácticamente en todos los tumores, y su actividad se correlaciona positivamente con el grado de malignidad, el desarrollo tumoral y la tasa de crecimiento. La existencia de dos isoformas de GA, la GA tipo K y la GA tipo L, ha sido ampliamente demostrada pero la importancia de cada una de ellas en el desarrollo tumoral es desconocida. La inhibición selectiva de la expresión de la enzima GA tipo K en células EATC provoca una serie de cambios fenotípicos que llevan a generar un estado más diferenciado y menos inmunogénico en las células que expresas el antisentido de GA (células 0.28AS-2).

El objetivo principal de este trabajo de Tesis doctoral fue el estudio de los mecanismos moleculares responsables de la reversión del fenotipo transformado en células EATC y su derivada 0.28AS-2. Para ello se llevó a cabo el estudio de la expresión diferencial de genes en estas células empleando la técnica de DDRT-PCR (differential display). El estudio de DD y su validación mediante la técnica de Northern-blot identificó 4 genes candidatgos: Hmga-2, Fmnl3B, Nedd4-2 y Usp-15, todos ellos involucrados en procesos de transformación tumoral. Por otra parte, el menor nivel de expresión de los mismos en células 0.28AS-2 es compatible con el fenotipo más diferenciado que muestran dichas células.



El estudio pormenorizado de la relación entre HMGA2 y GA demostró que los niveles de expresión de GA están positivamente correlacionados con los de HMGA2, ya que tanto la inhibición como la sobreexpresión de GA en líneas celulares de tumor producen cambios concomitantes en la expresión de HMGA2, tanto a nivel de mensajero como de proteína. Así mismo pudo establecerse que el control de la actividad transcripcional del gen Hmga2 es ejercido en parte por la acción del factor de transcripción Sp1 sobre la región proximal del promotor del gen.

Finalmente, el estudio del patrón de expresión génica de GA tipo L permitió el aislamiento e identificación de dos transcritos alternativos, los que se coexpresan en cerebro e hígado de humano, rata y ratón. Este fenómeno fue descrito por vez primera en esta memoria de Tesis.