

Título: EFECTOS DE WNT3A SOBRE EL TRANSCRIPTOMA DE FIBROBLASTOS COLÓNICOS HUMANOS: REGULACIÓN Y ACCIÓN DE PKP2/PLAKOFILINA-2

Nombre: Niell Garolera, Núria

Universidad: Universidad Autónoma de Madrid

Departamento: Bioquímica

Fecha de lectura: 02/12/2016

Programa de doctorado: Programa Oficial de Doctorado en Bioquímica, Biología Molecular, Biomedicina y Biotecnología (Biociencias Moleculares)

Dirección:

> **Director:** JOSÉ MANUEL GONZÁLEZ SANCHO

Tribunal:

> **presidente:** JOSÉ MARÍA ROJAS CABAÑEROS

> **secretario:** BENILDE JIMÉNEZ CUENCA

> **vocal:** Cristina Peña Maroto

> **vocal:** Susana Llanos Girón

> **vocal:** GEMMA DOMINGUEZ MUÑOZ

Descriptor:

> BIOQUIMICA

El fichero de tesis no ha sido incorporado al sistema.

Resumen: El cáncer colorrectal es el resultado de la transformación maligna de las células epiteliales del colon. Los fibroblastos estromales son el principal componente del microambiente tumoral y juegan un papel importante en la progresión de ésta y otras neoplasias. La señalización a través de la vía Wnt/ β -catenina es esencial para la homeostasis del colon, pero su activación constitutiva es un rasgo característico del cáncer colorrectal. En esta Tesis doctoral mostramos el primer estudio transcriptómico del efecto de un factor Wnt sobre una línea celular de fibroblastos humanos de colon. Wnt3A regula la expresión de 1.136 genes, de los cuales 662 son inducidos y 474 inhibidos en células CCD-18Co. Entre ellos, destacan un grupo de genes inducidos por Wnt3A que codifican inhibidores de la propia vía Wnt/ β -catenina, sugiriendo un mecanismo de retroinhibición. También mostramos que el gen PKP2, que codifica la proteína desmosomal Plakofilina-2, es una nueva diana transcripcional directa de Wnt/ β -catenina en fibroblastos normales y asociados al cáncer de colon. PKP2 es inducido por β -catenina/TCF a través de tres sitios de unión en el promotor del gen y de un sitio adicional situado en una región enhancer, situada a unas 20 kb del sitio de inicio de transcripción. Por otro lado, Plakofilina-2 antagoniza la actividad transcripcional de Wnt/ β -catenina en células HEK-293T, lo que sugiere que podría actuar como un inhibidor intracelular de la vía. Nuestros resultados demuestran que los fibroblastos estromales responden a la señalización Wnt canónica y que Plakofilina-2 juega un papel en la retroinhibición de este efecto.

