



UNIVERSITAT DE BARCELONA



**TESIS DOCTORAL
FACULTAD DE MEDICINA**

PROGRAMA DE DOCTORADO

ORGANOGENESIS I ANATOMÍA CLÍNICA I APLICADA

BIENIO 2002-2004

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA EXPRESIÓN DE
miRNAs EN EL DESARROLLO EMBRIONARIO
DEL COLON, EL CÁNCER COLORECTAL Y EL
LINFOMA DE HODGKIN

Directores de Tesis

Dr. Mariano Monzó Planella

Dr. Álvaro Urbano Ispizua

Alfons Navarro Ponz

Barcelona, Enero de 2008

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos nos permiten indicar las conclusiones siguientes:

1. Los miRNAs muestran diferentes patrones de expresión en las diferentes fases de la organogénesis del colon humano.
2. El número de miRNAs sobreexpresados decrece a medida que se diferencia el colon. De esta forma aparece un gradiente decreciente en la expresión de miRNAs desde la semana 7 a la 12 de la embriogénesis del colon.
3. Durante el crecimiento tumoral del cáncer colorectal, los miRNAs se expresan diferencialmente según estadio I o II.
4. Según el patrón de expresión de miRNAs, las muestras embrionarias se agrupan con los tumores de estadio II.
5. El cluster miR-17-92 presenta el mismo patrón de expresión durante la embriogénesis del colon como durante la progresión tumoral.
6. El cluster miR-17-92 tiene como diana a la proteína E2F1 tanto durante la embriogénesis del colon, como en el cáncer colorectal.
7. MiR-17-5p es el miembro efector más importante del cluster miR-17-92 y su sobreexpresión provoca un aumento de la proliferación celular en la línea de colon DLD1.
8. La sobreexpresión de miR-17-5p está asociada con los progenitores epiteliales proliferativos, localizándose su expresión en las células madre de la base de las criptas del colon normal, en el componente mesodérmico embrionario y en el epitelio proliferativo tumoral. Es por tanto, un marcador de célula proliferativa y su expresión parece correlacionar con la cantidad de célula madre.

9. El análisis de miRNAs de ganglios incluidos en parafina es posible y abre las puertas a analizar gran cantidad de muestras almacenadas mediante esta metodología.
 10. Una firma de 25 miRNAs caracteriza al linfoma de Hodgkin clásico.
 11. Los miRNAs permiten discriminar entre LH esclerosis nodular y LH celularidad mixta.
 12. MiR-21, miR-134 y miR-138 se detectan mediante hibridación in situ en el citoplasma de las células de Hodgkin/Reed Sternberg en los ganglios de los pacientes.
 13. La validación de los 25 miRNAs de la firma de LHc en líneas celulares humanas de LH, mostró que la mayoría de miRNAs (20) eran expresados por las células tumorales. Únicamente miR-220, miR-302a, miR-302b, miR-302c y miR-325 eran expresados exclusivamente por las células del microambiente reactivo tumoral.
 14. MiR-34a, miR-99a, miR-125b, miR-130a, miR-128b, miR-129, miR-132, miR-142-5p, miR-181a, miR-200a y miR-370 son miRNAs que están diferencialmente expresados en las células de H/RS esclerosis nodular respecto a las células de H/RS celularidad mixta.
 15. El análisis por hibridación in situ y de las líneas celulares nos confirma la importancia de miR-21 en el linfoma de Hodgkin.
 16. La presencia del VEB afecta al patrón de expresión de miRNAs humanos de los ganglios afectados de LH.
-

17. El patrón de expresión de miRNAs tiene una relación clara con el estadiaje de la enfermedad tanto en el cáncer colorectal como en el linfoma de Hodgkin.
18. Los miRNAs analizados se sobreexpresan tanto en las fases iniciales de la organogénesis del colon como del cáncer colorectal.
19. Existen miRNAs comunes, miR-21, miR-147, miR-182, miR-183 y miR-216, que se expresan en modelos tumorales tan distintos como el cáncer colorectal y el linfoma de Hodgkin.