



Programa de Doctorat de Biomedicina  
Departament de Bioquímica i Biologia Molecular  
Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona  
Bienni 2005-2007

## **NOVES FUNCIONS DE LA PROTEÏNA FLOTILLIN-1 EN LA REGULACIÓ DEL PROCÉS DE MITOSI I DE LA VIA DE SENYALITZACIÓ DEL RECEPTOR NOTCH1**

Memòria presentada per

**Valentí Gómez Martínez**

per optar al grau de

**Doctor**

**per la Universitat de Barcelona**

Treball realitzat sota la direcció de la Dra. Rosanna Paciucci, a la Unitat de Recerca Biomèdica de l'Institut de Recerca de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron. Amb el suport del Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació de la Generalitat de Catalunya.

Tesi doctoral adscrita al departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, sota la tutoria de la Dra. Adela Mazo.

Dra. Rosanna Paciucci  
*directora de tesi*

Dra. Adela Mazo  
*tutora de tesi*

Valentí Gómez  
*autor*

Barcelona, Abril de 2009

# CONCLUSIONS

---





1. Flotillin-1 regula l'activitat transcripcional del receptor Notch1. L'inici de la regulació s'estableix un cop el receptor s'ha unit a lligand i ha estat processat per la metal·loproteasa TACE (*cleavage S2*) però és previ al processat pel complex  $\gamma$ -secretasa (*cleavage S3*).
2. Una fracció de Flotillin-1 interacciona amb Notch1 mitjançant el domini SPFH. Canvis en la localització subcel·lular de Flotillin-1 provoquen l'alteració parcial de la localització subcel·lular de Notch1 de manera coincident amb Flotillin-1.
3. L'absència de Flotillin-1 provoca la incapacitat de Notch1 per accedir al nucli cel·lular i la seva conseqüent acumulació en citoplasma; confirmant-se Flotillin-1 com una de les molècules reguladores de la via de senyalització a nivell del trànsit membrana-citoplasma-nucli.
4. Flotillin-1 forma part del complex que regula la transcripció dels gens Hes1 i Hey1, ambdós pertanyents a la família bHLH i dianes directes de Notch1. D'aquesta manera, es confirma un paper global de Flotillin-1 sobre Notch1 i no restringit únicament a transport.
5. Flotillin-1 presenta una localització característica al llarg de la mitosi en la línia cel·lular HeLa, situant-se sobre els cromosomes en les etapes inicials (profase i metafase) i translocant als microtúbuls del fus mitòtic en les etapes finals (anafase i telofase). La inhibició de Flotillin-1 provoca fenotips mitòtics aberrants, caracteritzats per la presència de *uncongressed i lagging chromosomes* i fusos mitòtics multipolars que condueixen a la presència de cèl·lules multinucleades i a l'augment del nombre de cèl·lules apoptòtiques.
6. Aquest fenotip descrit és el característic per a les proteïnes del *chromosome passenger complex*. Flotillin-1 interacciona amb Aurora cinasa B i amb INCENP, dues proteïnes d'aquest complex, per a les quals també s'ha demostrat una funció en el control de la progressió del cicle cel·lular fora de la fase M. Els nivells de Flotillin-1 i Aurora B es troben regulats per l'avenç del cicle i la interacció entre totes dues és present al llarg de totes les fases.