

**TESI DOCTORAL**

**CARACTERITZACIÓ DE LA RESPOSTA DE CÈL·LULES  
TUMORALS A LES MITRAMICINES**

**Marc Bataller Chardi**  
**Barcelona, maig de 2009**

**CONCLUSIONS.**



## 6. CONCLUSIONS.

1. La MSK té un efecte antiproliferatiu a concentracions més baixes que la MTA en cèl·lules HCT116 de carcinoma de còlon humà.
2. Les cèl·lules HCT116 p53+/+ són més sensibles al tractament que les línies cel·lulars que tenen deleccionats els gens *p53* i *p21<sup>WAF1</sup>*, mentre que les cèl·lules HCT116 p53-/- són les que presenten una major susceptibilitat a la MSK comparada amb la MTA.
3. En les cèl·lules HCT116 p53+/+, la MSK indueix una aturada en la fase G1 del cicle cel·lular, la qual és dependent de p53 i p21<sup>WAF1</sup>. La reentrada en el cicle afavoreix l'augment de cèl·lules poliploides, les quals finalment moren per catàstrofe mitòtica que es produeix amb un fenotip necròtic, tot i la presència d'activitat caspasa 3.
4. En les cèl·lules HCT116 p53-/-, la MSK provoca una aturada en la fase G2 del cicle cel·lular, la qual és dependent de p21<sup>WAF1</sup>, i una posterior inducció d'apoptosi. L'apoptosi es produeix per una via independent de la mitocondria en absència d'activitat caspasa 3, però amb activitat caspasa 2.
5. En les cèl·lules HCT116 p21-/-, la MSK provoca una aturada en la fase G2 del cicle cel·lular, la qual és dependent de p53, i una posterior inducció d'apoptosi per la via de caspasa 2 dependent de la mitocondria. Un petit percentatge de la població cel·lular escapa de l'aturada del cicle i entra en mitosis en absència de citocinesis, donant com a resultat cèl·lules poliploides.
6. En les cèl·lules HCT116 p21-/-, es detecta la presència d'activitat caspasa 3. No obstant això, no s'observen diferències significatives en l'activitat caspasa 3 entre cèl·lules control i cèl·lules tractades.
7. Les conclusions anteriors suggereixen que la caspasa 2 és responsable de la mort cel·lular en cèl·lules deficients en *p53*. Els canvis en l'activitat de la caspasa 2 podrien esdevenir una diana a explotar en el tractament de tumors que presenten alteracions en el gen *p53*.

8. La MSK altera la transcripció de gens involucrats en el cicle cel·lular i la mort cel·lular. La inhibició de la transcripció sembla produir-se principalment, però no exclusivament, en gens amb seqüències d'unió de Sp1, les quals poden ser reconegudes directament pel fàrmac. La inhibició de la transcripció correlaciona, en general, amb els canvis en els nivells d'expressió de les proteïnes per les que codifiquen. Els canvis en els nivells de certes proteïnes en cèl·lules HCT116 tractades amb MSK permeten explicar els mecanismes de mort cel·lular (apoptosi, necrosi i/o catàstrofe mitòtica).