

**POLIPOSI ADENOMATOSA FAMILIAR I CÀNCER  
COLORECTAL**  
**Estudi genòmic i anàlisi d'alteracions de la via de Wnt**

Memòria presentada per

**Antònia Obrador Hevia**

Per optar al Grau de

**Doctor**

Tesi realitzada sota la direcció del  
Dr. Gabriel Capellà i Munar  
a l'Institut Català d'Oncologia

Tesi adscrita al departament de Genètica de la  
Facultat de Biologia  
Universitat de Barcelona  
Programa de Genètica (Bienni 2002-2004)  
Tutora: Dra. Marta Pascual

Gabriel Capellà

Marta Pascual

Antònia Obrador

Barcelona, Abril de 2007

# Sumari



### Caracterització molecular de la poliposi adenomatosa familiar

- Ens els adenomes de FAP s'ha detectat un 43% de pèrdua d'heterozigositat i un 6% de mutacions puntuals en la regió Mutation Cluster Region del gen *APC*. Aquestes alteracions somàtiques no compleixen la teoria de l'associació entre la mutació germinal i el tipus de mutació somàtica (o *second hit*).
- En un 80% dels tumors de FAP i de càncer colorectal analitzats per immunohistoquímica hi ha un augment dels nivells de proteïna i de la localització nuclear de la  $\beta$ -catenina. Aquesta dada, juntament amb la major expressió de *C-MYC* en aquestes mostres, constata que hi ha una activació majoritària de la via de Wnt.
- *AXINA2* presenta nivells més elevats d'expressió en adenomes respecte a la mucosa normal, mentre *SFRP* presenta una infraexpressió en els seus nivells en mostres tumorals i *APC* no canvia la seva expressió.
- S'ha detectat un 10% d'adenomes que presenten mutacions en els codons 12 i 13 del gen *KRAS*, el qual confirma la baixa incidència d'aquestes mutacions en lesions poc avançades de FAP.
- Els canvis de DNA globalment afecten diferents regions cromosòmiques amb pèrdues en les regions: 5q15-5q31.1, 14q32.33, 8q24.3 i guanys en les regions: 5q31, cromosoma 7, cromosoma 13, 20p11.22.

### APC i la inestabilitat cromosòmica en el càncer colorectal

- Els gens relacionats amb el control de la mitosi: *BUB1B*, *MAD2L1* i *STMN1*, són expressats amb un nivell més elevat en adenomes de FAP i adenomes i carcinomes de CCR esporàdic tal i com revelen els resultats de PCRq. Aquests resultats són constatats també amb un augment del nivell de les proteïnes BUB1B i MAD2L1.
- La modulació dels nivells d'APC inactius en cèl·lules SW480 amb la proteïna wt revelen canvis en l'expressió de *BUB1B*, *MAD2L1* i *STMN1*, i això suggereix una possible regulació d'aquests gens per la via de Wnt.

- Les anàlisis *in silico* de la coregulació dels gens *BUB1B*, *MAD2L1* i *STMN1* han permès elucidar una possible relació d'aquests gens amb la regulació de l'expressió de gens de la via de Wnt.

### Perfils d'expressió del càncer colorectal

- S'han enumerat 79 gens diferencialment expressats entre adenoma i mucosa normal i 78 gens diferencialment expressats entre carcinoma i mucosa normal. Només 22 gens diferencien entre adenoma i carcinoma, això indica que la majoria de les alteracions apareixen en l'estadi d'adenoma i es mantenen en el carcinoma.
- Pel que fa a les característiques clinicopatològiques, les majors diferències es troben entre còlon dret i esquerre tant en adenomes com en carcinomes i en els estadis I-II i III-IV en els carcinomes situats al recte i còlon esquerre.
- S'han validat els resultats obtinguts amb la tècnica dels *microarrays* utilitzant la tècnica de la PCRq.