

**Regulació de la producció de gelatinases  
(MMP2 i MMP9) pels limfòcits.  
Implicació en malalties inflamatòries i  
síndromes limfoproliferatives**

Tesi presentada per

**Marta Segarra Blasco**

per a optar al grau de Doctora en Bioquímica

per la Universitat de Barcelona

Tesi dirigida per la Dra. Ma. Cinta Cid Xutglà

Departament de Medicina

Facultat de Medicina

Universitat de Barcelona, IDIBAPS

Barcelona, Març 2006

## **CONCLUSIONS**



## CONCLUSIONS

Aquesta tesi consta de 3 treballs que estudien la producció de gelatinases pels limfòcits en diferents vessants. D'una part ens proposàvem descriure els mecanismes de senyalització via integrina que regulen la producció i l'alliberament de MMPs en resposta a estímuls del microentorn (proteïnes de la matriu extracel·lular). D'altra banda preteníem estudiar les implicacions fisiopatològiques d'aquests resultats en un procés inflamatori invasiu (arteritis de cèl·lules gegants) i neoplàsic (trastorns limfoproliferatius). Els resultats obtinguts en aquests treballs ens permeten arribar a les següents conclusions:

1. La senyalització a través d'integrines en resposta a estímuls del microentorn (proteïnes de la matriu extracel·lular, concretament fibronectina) és el mecanisme conegut més eficient per a la producció i activació de gelatinases (MMP2 i MMP9) i MMP14 pels limfòcits T i B.
2. La unió a fibronectina provoca un alliberament post-transcripcional ràpid de gelatinases en aquestes cèl·lules. La secreció d'aquests enzims és necessària per al procés d'invasió.
3. Els mecanismes de senyalització integrina estan modulats per FAK i la seva interacció amb Src. FAK, a través de l'acoblament de senyals duals, coordina l'alliberament de gelatinases i els processos d'adhesió cíclica necessaris per a la migració, suggerint que FAK adaptaria la secreció pulsàtil de gelatinases als canvis del citoesquelet durant el procés invasiu limfocitari.

4. La inflamació de les artèries de pacients d'arteritis de cèl·lules gegants s'acompanya d'un increment en l'expressió i activació de gelatinases i es troba en relació topogràfica amb l'expressió d'integrines leucocitàries. Aquest fet suggereix que la progressió de l'infiltrat limfocitari està relacionat amb l'expressió i l'activació de les gelatinases, les quals a més contribuirien a la destrucció de l'estructura arterial. El tractament amb corticoids s'acompanya d'una disminució en l'expressió de MMPs.
  
5. La talidomida redueix la producció de gelatinases induïda per fibronectina en cèl·lules limfòides B interferint amb diferents vies de senyalització mitjançada per integrines. Aquest podria ser un dels mecanismes d'acció d'aquest fàrmac que explicaria la seva eficàcia en el tractament del mieloma múltiple en el context del microentorn medul·lar.