

Título: TGF-BETA1 INDUCE LA EXPRESION Y SECRECION DE UROQUINASA EN QUERATINOCITOS TRANSFORMADOS DE PIEL DE RATON. IMPLICACIONES EN LA PROGRESION MALIGNA.

Autor: SANTIBAÑEZ DOMINGUEZ JUAN FRANCISCO

Universidad: AUTÓNOMA DE MADRID

Departamento: BIOQUIMICA

Fecha de lectura: 01/01/1999

Direccion:

QUINTANILLA AVILA MIGUEL (director)

Tribunal:

SILLERO REPULLO ANTONIO (presidente)

MUÑOZ CANOVES PURA (vocal)

FABRA FRIES ANGELS (vocal)

GAMALLO AMAT CARLOS (vocal)

VILLALOBO POLO ANTONIO (secretario)

Descriptores:

BIOLOGIA CELULAR

BIOQUIMICA

BIOQUIMICA MOLECULAR

CIENCIAS DE LA VIDA

QUIMICA

Resumen:

El sistema del activador del plasminógeno tipo uroquinasa (u-PA) es un componente clave en la invasión y migración tumoral, pues proporciona a las células tumorales de una eficiente maquinaria proteolítica en la superficie celular. El factor de crecimiento transformante betal (TGF-betal) ha sido postulado como un estimulador autocrino de la progresión tumoral y la metástasis en células transformadas. Trabajos recientes de nuestro laboratorio han mostrado que el factor induce una transdiferenciación epitelial-mesenquimática en queratinocitos transformados de piel de ratón (línea celular PDV), asociada a una transición de carcinomas escamosos bien diferenciados a carcinomas fusocelulares. El trabajo de esta Tesis se ha centrado en el estudio del efecto de TGF-betal sobre el sistema u-PA, y el papel de u-PA en el aumento de la malignidad tumoral

inducida por el factor. La expresión/secreción de u-PA, así como el número de sitios de unión de u-PA en la superficie celular, correlacionan con la invasividad y tumorigenicidad de líneas celulares transformadas de epidermis de ratón. El tratamiento de células PDV con TGF-beta1 induce un aumento de la expresión/secreción de u-PA y de la fracción de u-PA unido a la membrana plasmática de las células. TGF-beta1 induce, asimismo, un aumento de la expresión/secreción del inhibidor de u-PA PAI-1, mientras que reduce los niveles de PAI-2. Uroquinasa es un mediador del fenotipo migratorio e invasivo inducido por TGF-beta1, ya que antagonistas de la unión de u-PA a la superficie celular inhiben la migración e invasividad estimulada por el factor. Queratinocitos inmortalizados no tumorigénicos (MCA3D) no responden a TGF-beta1 para estos cambios fenotípicos.

Mediante el uso de agentes que modulan la actividad quinasa, se demuestra en este estudio el requerimiento de tirosina quinasas para la estimulación del fenotipo invasivo y de la producción de