



Universiteit
Leiden
The Netherlands

DNA damage signaling networks: from stem cells to cancer

Carreras Puigvert, J.

Citation

Carreras Puigvert, J. (2011, October 20). *DNA damage signaling networks: from stem cells to cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/17980>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/17980>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Resum en Català

El cos humà, que està format per milions de cèl·lules, està exposat a diari a substàncies perjudicials que poden causar danys irreparables. Les cèl·lules contenen ADN, que és com el seu llibre de receptes amb milers de pàgines d'informació, que son els gens. Seguint les instruccions que son escrites en aquest llibre, les cèl·lules poden produir les proteïnes necessàries per la seva vida i funció.

D'entre els elements perjudicials a què les cèl·lules estan exposades, hi ha substàncies comuns en la nostra vida diària com ara el fum, substàncies químiques i la radiació ultra violada del Sol; així com reaccions químiques que tenen lloc a dins de les cèl·lules. Aquestes substàncies perilloses poden malmetre el "llibre de receptes" (l'ADN), de diverses maneres: (i) poden enganxar dues pàgines l'una a l'altra, (ii) poden esborrar una o més pàgines i (iii) poden afegir marques a les pàgines que les fan impossibles de llegir.

És d'una importància crucial que el nostre ADN es mantingui intacte per la correcta funció de les cèl·lules del nostre cos. Si l'ADN és malmès, s'activen mecanismes de resposta a aquest dany i també mecanismes per reparar-lo. Els mecanismes de resposta actuen com a un primer auxili que detecten les pàgines malmeses, i com un llibreter dedicat a la seva feina, els mecanismes per reparar el dany s'asseguraran de reparar les pàgines del llibre correctament. Ara bé, desafortunadament hi ha ocasions en que els mecanismes que reparen el dany no funcionen correctament, i com a conseqüència les cèl·lules no poden llegir les receptes, llavors es comporten d'una manera anormal i això pot

esdevenir en càncer.

D'entre els trilions de cèl·lules que formen el cos humà, n'hi ha un tipus molt particular que son les cèl·lules mare. Aquestes cèl·lules son les úniques que tenen la capacitat d'esdevenir qualsevol altre tipus de cèl·lula del cos. Les cèl·lules mare s'originen a l'embrió, a on s'encarreguen de formar els diversos teixits i òrgans. En el cos adult, les cèl·lules mare segueixen proveint cèl·lules a cada òrgan. Per tant, les cèl·lules mare tenen un paper importantíssim en el correcte desenvolupament i funció del cos humà, i el seu ADN ha de romandre intacte. Quan l'ADN de les cèl·lules mare es malmet, això pot causar malalties greus que van des de càncer fins a envelliment prematur. Per tant, estudiant el "llibre de receptes" de les cèl·lules mare, podem entendre millor el que passa quan l'ADN és malmès i els mecanismes que s'activen per reparar-lo.

En alguns casos l'ADN és reparat de forma incorrecta, i les cèl·lules mare poden esdevenir malignes, passant a ser cèl·lules mare cancerígenes. En el **capítol 2**, elaboro una discussió sobre com les propietats de les cèl·lules mare i el seu microentorn, que també es diu niu, poden influir la resposta a tractaments anti-cancerígens. L'origen de les cèl·lules mare cancerígenes encara està per determinar. Les dues hipòtesis principals son que o bé es poden originar a partir de cèl·lules mare que es comporten de manera anormal i esdevenen malignes, o bé, cèl·lules canceroses que adquireixen propietats de les cèl·lules mare. Es creu que les cèl·lules mare cancerígenes s'encarreguen de proveir cèl·lules als tumors, i que les seves propietats tant particulars conjuntament amb

les del seu niu, semblen modular la resposta dels tumors a teràpies anti-cancerígenes.

Càncer no és la única conseqüència d'un ADN malmès. Quan l'ADN de les cèl·lules està malmès d'una forma tant severa que no es pot reparar, per tal de reduir les possibilitats que aquestes cèl·lules afectades esdevinguin malignes, les cèl·lules comencen una mort cel·lular programada – que també s'anomena “apoptosi”. L'apoptosi té lloc de forma diària en el cos humà per tal d'eliminar cèl·lules malmeses, i també és un mecanisme que el cos utilitza per despendre's de cèl·lules malignes quan s'aplica quimioteràpia. En el **capítol 3**, faig la descripció d'un mètode per visualitzar com les cèl·lules comencen l'apoptosi un cop estan exposades a un medicament utilitzat en quimioteràpia. Les cèl·lules que son en apoptosi pateixen canvis en la seva superfície que es poden veure utilitzant un marcador fluorescent. Aquest mètode es fa servir per seguir la mort de les cèl·lules en temps real, fet que és important per entendre la dinàmica de la resposta de les cèl·lules als medicaments.

El “llibre de receptes” conté milers de pàgines que son molt complexes, i quan estan malmeses, els mecanismes que s'activen per reparar-les son igualment complexos. Per tal de funcionar correctament, les proteïnes que formen part dels mecanismes que reparen l'ADN s'han de comunicar les unes amb les altres, això s'anomena “senyalització”. La senyalització té lloc a través de modificacions químiques en les proteïnes, i aquest canvis s'anomenen “modificacions posttranslacional”. En el **capítol 4**, descriu com un tipus concret de modificació química (la fosforilació) canvia un cop les cèl·lules

estan exposades a un medicament anti-cancerígen.

Hi ha diversos mètodes per estudiar com les cèl·lules responen a tractaments amb medicaments. Un pot estudiar quins gens son els preferits de les cèl·lules en aquests casos (ho anomenem Transcriptòmica), o bé quins gens son essencials per les cèl·lules (ho anomenem Genòmica Funcional), o finalment, quines modificacions a les proteïnes que formen part dels mecanismes de resposta i reparació son les preferides per les cèl·lules (ho anomenem Fosfoproteòmica). La combinació de metodologies utilitzades per estudis biològics s'anomena Biologia de Sistemes, i en el **capítol 5**, faig una descripció de com l'ús de la Biologia de Sistemes va portar al descobriment de nous camins que les cèl·lules mare fan servir en resposta a un medicament utilitzat en quimioteràpia.

La comunicació entre les cèl·lules i també amb el seu entorn té un paper molt important en el seu comportament. Les cèl·lules necessiten estar en contacte les unes amb les altres i també amb el seu entorn físic per tal de formar òrgans i estructures. Aquestes interaccions també donen a les cèl·lules informació essencial pel seu correcte funcionament. Una família de proteïnes a la membrana de la cèl·lula anomenades “integrines” fan de mediadores en aquesta “adhesió cel·lular”. En els **capítols 6 i 7**, primer faig una discussió sobre la importància de l'entorn físic i com aquest modula el comportament de les cèl·lules a través de les integrines, i tot seguit com la combinació entre càncer gens i les integrines regula la resposta de les cèl·lules davant de medicaments anti-cancerígens.

L'estudi i subseqüent descobriment

de noves peces en el trencaclosques que comprèn la resposta de les cèl·lules davant tractaments mèdics, és d'importància crucial per tal de millorar teràpies anti-cancerígenes. Entendre com les cèl·lules responen davant de medicaments, i les conseqüències d'un ADN malmès així com la seva reparació, ajudarà al disseny de noves i millors eines per al diagnòstic, i també al descobriment de noves dianes terapèutiques per millorar els tractaments.

