

INDICE

INDICE	6
RESUMEN	9
ABSTRACT	11
1. INTRODUCCION	12
- Aspectos de la Carcinogénesis	12
- Cáncer de Próstata	13
- Transición Epitelio Mesénquima	16
- El Factor Transcripcional ZEB1	19
- ZEB1 en el Proceso Cancerígeno	21
- Quimioresistencia en Cáncer de Próstata	23
- Hipótesis	27
- Objetivos	28
2. MATERIALES Y METODOS	29
- Cultivo Celular	29
- Inmunohistoquímica	29
- Sobreexpresión y Silenciamiento estable de ZEB1	30
- Extracción de RNA	30
- PCR en Tiempo Real	30
- Extracción de Proteínas Totales	31

- Western Blot	31
- Ensayos de Migración e Invasión	32
- Ensayos de Proliferación y Clonogenicidad	33
- Ensayo de Cierre de Herida	33
- Estudios de Sensibilidad a Docetaxel	34
- Estudios de Viabilidad por MTT	34
- Inmunocitoquímica	34
- Bloqueo de ABCC1	35
- Análisis de Proliferación, Citotoxicidad y Apoptosis	35
- Análisis Estadístico	35
3. RESULTADOS	36
3.1 Objetivo Específico 1	36
- Expresión basal de ZEB1 en biopsias de pacientes y líneas celulares comerciales de CaP	36
- Efecto de la sobreexpresión y silenciamiento de ZEB1 sobre marcadores de TEM	39
- Niveles de mRNA de marcadores de TEM	39
- Niveles proteicos de marcadores de TEM	41
- Ensayos de proliferación y formación de colonias	42
- Ensayo de migración e invasión	44

- Ensayo de cierre de herida	45
3.2 Objetivo Específico 2	46
- Sensibilidad a Docetaxel	46
- Marcadores de quimioresistencia	48
- Ensayo de apoptosis por Anexina V	51
3.3 Objetivo Específico 3	54
- Expresión de ABCC1 en biopsias de CaP y líneas celulares con silenciamiento de ZEB1	53
- Rol de ABCC1 en la quimioresistencia mediada por ZEB1	55
- Rol del proceso de apoptosis en la quimioresistencia mediada por ZEB1	56
4. DISCUSION	59
5. CONCLUSIONES	66
6. BIBLIOGRAFIA	67