

Título: CARACTERIZACIÓN DE LA PROLIFERACIÓN CELULAR EN LAS ZONAS SUBVENTRICULARES Y DE LA EVOLUCIÓN DEL INFARTO MEDIANTE ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA EN UN MODELO PRECLÍNICO DE ISQUEMIA CEREBRAL

Nombre: Jiménez Xarrié, Elena

Universidad: Universidad Autónoma de Barcelona

Departamento: BIOLOGIA MOLECULAR Y BIOQUIMICA

Fecha de lectura: 30/10/2013

Programa de doctorado: Bioquímica, biología molecular i biomedicina

Dirección:

- > **Codirector:** Joan Martí Fàbregas
- > **Codirector:** Josep Lluís Martí Vilalta
- > **Codirector:** Carles Arús Caraltó

Tribunal:

- > **presidente:** ANA MARÍA PLANAS OBRADORS
- > **secretario:** Silvia Lope Piedrafita
- > **vocal:** Fernando Jesús Pérez Asensio

Descriptores:

- > ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA
- > BIOQUIMICA

El fichero de tesis ya ha sido incorporado al sistema

Localización: BIBLIOTECA DE COMUNICACIÓN Y HEMEROTECA GENERAL UAB

Resumen: El ictus es una patología con una elevada incidencia en la población y los pacientes afectados sufren secuelas que les causan algún tipo de discapacidad. A nivel terapéutico, la posibilidad de incidir sobre la evolución de la enfermedad es a día de hoy aún escasa. Se ha descrito que la neurogénesis, la generación de nuevas neuronas con capacidad para migrar a la zona afectada, aumenta en las zonas subventriculares (ZSVs) y el hipocampo tras un infarto cerebral, en modelos animales y en humanos. Ante este panorama, los estudios dedicados a la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la neuroreparación, así como el diseño de terapias que incidan sobre dichos mecanismos pueden ser de interés para la mejora de la calidad de vida de los pacientes tras sufrir un ictus. Actualmente se están desarrollando diversas terapias dedicadas a estimular la neurogénesis endógena, la mayoría a nivel preclínico.

Una de las necesidades actuales para poder realizar ensayos clínicos sobre neurogénesis en el futuro, sería disponer de biomarcadores que permitieran detectar y monitorizar la neurogénesis de forma no invasiva. Ello nos permitiría conocer las variables asociadas a una mejor o peor capacidad de reparación, observar cómo varía esta capacidad a lo largo del tiempo, cómo varía con la administración de diversos tratamientos y cómo se

relaciona esta actividad con el resultado funcional a corto y largo plazo tras un infarto cerebral. La espectroscopía de resonancia magnética (ERM) es una técnica que permite la evaluación bioquímica, in vivo, del tejido de interés de forma no invasiva, incluso permite la obtención de imágenes moleculares de las distribución de un metabolito en el cerebro. No obstante, antes de poder trasladar estos conocimientos al campo clínico, es necesario validar dichos biomarcadores espectroscópicos en modelos animales que permitan correlacionarlos con técnicas inmunohistoquímicas o de microscopía (las actuales técnicas de referencia para la determinación de la neurogénesis).

En esta tesis se han desarrollado protocolos de ERM para la caracterización del patrón espectral tanto para las ZSVs como para la zona de infarto en un modelo oclusión transitoria de la arteria cerebral media en rata. Además, para una caracterización metabolómica más precisa, se aplicaron otras técnicas de resonancia que podían permitir una mejor resolución espectral, como el análisis de biopsias de tejido mediante resonancia magnética de alto campo High Resolution Magic Angle Spinning (HRMAS) previo sacrificio de los animales por irradiación con microondas focalizadas (FMW) para detener el metabolismo post mortem. También se utilizaron herramientas informáticas de reconocimiento de patrones para la determinación de los metabolitos con características diferenciales de las ZSVs y la evolución del infarto en base al análisis simultáneo de varios metabolitos. Asimismo, se realizaron pruebas con el fármaco Citicolina para verificar si la técnica permitía detectar cambios en el patrón espectroscópico en las regiones de interés debido a la administración del fármaco. El uso de estas técnicas ha permitido determinar posibles biomarcadores relacionados con apoptosis en la zona de infarto y proliferación en la ZSVs así como la valoración de los efectos de la Citicolina en el patrón metabólico correlacionando los hallazgos espectroscópicos con análisis inmunohistoquímico. Los resultados obtenidos ponen de relieve el potencial de la ERM en el análisis bioquímico para determinar biomarcadores con potencial traslacional a la práctica clínica aplicables a futuros estudios en el campo del ictus.