

**Título:** APROXIMACIÓN A LA CARACTERIZACIÓN MORFOLÓGICA Y MOLECULAR POR IRM Y ERM DE LA RESPUESTA A LA TERAPIA EN MODELOS PRE-CLÍNICOS DE GLIOMA.

**Nombre:** Delgado Goñi, Teresa

**Universidad:** Universidad Autónoma de Barcelona

**Departamento:** BIOQUIMICA Y BIOLOGIA MOLECULAR

**Fecha de lectura:** 27/02/2012

**Programa de doctorado:** Bioquímica, biología molecular i biomedicina

**Dirección:**

> **Director:** Carles Arús Caraltó

**Tribunal:**

> **presidente:** Sebastián Cerdán García-Esteller

> **secretario:** Carles Majós Torró

> **vocal:** Silvia Lope Piedrafita

**Descriptores:**

> RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

> QUIMIOTERAPIA

> ONCOLOGIA

**El fichero de tesis** ya ha sido incorporado al sistema

> 2012delgaaprox.pdf

**Localización:** BIBLIOTECA DE COMUNICACIÓN Y HEMEROTECA GENERAL UAB

**Resumen:** La memoria del trabajo describe en detalle la estrategia seguida para mejorar a nivel preclínico la detección temprana de respuesta a la terapia en modelos animales de cáncer cerebral, más concretamente de tipo glioma. Así, la evolución de un tumor de tipo glioblastoma (glioma astrocítico de grado IV) inducible mediante inyección estereotáctica intracerebral a ratones C57BL/6 de células de la línea GL261 de ratón, ha sido caracterizada de manera no invasiva (mediante imágenes por RM, IRM) en cuanto a su aumento de volumen durante el tiempo de vida de los animales. Además, las curvas de supervivencia y la supervivencia promedio de estos ratones en ausencia de terapia han demostrado ser reproducibles y han permitido establecer el grupo control con el cual comparar el efecto de diversos agentes terapéuticos en la evolución del tumor.

De los agentes y protocolos terapéuticos investigados, el más efectivo resultó ser, como era de esperar por la experiencia clínica previa, un agente alquilante del DNA, la Temozolomida (TMZ). La TMZ, en un protocolo de tres ciclos de administración, aumentó significativamente la supervivencia de los animales tratados, produciendo además una ralentización del crecimiento de los tumores durante una semana aproximadamente. Una vez establecido el modelo de respuesta a terapia, se investigó si alguna estrategia de imagen molecular basada en

RM podía detectar dicha respuesta transitoria de los tumores a la terapia. Las dos principales estrategias de perturbación del metaboloma del tejido cerebral investigadas fueron la retención diferencial de dimetilsulfóxido (DMSO) y la variación del patrón espectral global tanto en condiciones de euglicemia como en hiperglicemia transitoria. En ambos casos se adquirieron imágenes moleculares de los tumores cerebrales antes, durante la respuesta a la terapia y al manifestarse la recidiva tumoral mediante imagen espectroscópica de RM (IERM). Finalmente, la información de las imágenes moleculares basadas en la perturbación con DMSO, aplicada a las imágenes moleculares previas a la perturbación en condiciones de euglicemia, permitió desarrollar un clasificador matemático que genera imágenes nosológicas de zonas que muestran respuesta a la terapia de tumores GL261. Este clasificador fue validado con éxito en un conjunto de datos independiente (tumores no utilizados para desarrollar el clasificador).

Además, la tesis ha permitido avanzar en paralelo con la caracterización mediante IRM/ERM/IERM de otros modelos preclínicos de glioma (ratones modificados genéticamente que desarrollan oligodendrogliomas de manera espontánea, y glioblastomas humanos desarrollados en animales inmunodeprimidos, nude mice), para poder aplicar en un futuro estrategias de predicción y seguimiento de la respuesta a la terapia.