



# Anàlisi “ex vivo” de mecanismes d’inducció d’apoptosi i resistència al tractament en gliomes malignes

Ruth Villalonga Planells

**ADVERTIMENT.** La consulta d’aquesta tesi queda condicionada a l’acceptació de les següents condicions d’ús: La difusió d’aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d’investigació i docència. No s’autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d’un lloc aliè al servei TDX. No s’autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you’re accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it’s obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE BARCELONA  
FACULTAT DE MEDICINA  
Programa de Doctorat "Biomedicina"

Ruth Villalonga Planells

**Anàlisi "ex vivo" de mecanismes d'inducció d'apoptosi i  
resistència al tractament en gliomes malignes**

DIRECTORS DE LA TESI

Dra. Avelina TORTOSA I MORENO  
Dra. Josefa GIMÉNEZ BONAFÉ

Data de lectura: 14 de setembre de 2011

## Objectius

Els gliomes són els tumors primaris del SNC més freqüents en l'adult i representen el 60% de tots els tumors cerebrals primaris. El tractament actual dels gliomes malignes (graus III i IV) inclou la cirurgia seguida de radioteràpia i quimioteràpia. Aquest tumors són poc sensibles als tractaments estàndards degut a múltiples factors entre els que s'inclouen característiques intrínseques primaris i altres adquirides durant el decurs de la malaltia. Malgrat els esforços en la innovació de noves tècniques quirúrgiques i la millora dels protocols de tractament, la majoria dels pacients moren durant el 1 primer any des de el moment de diagnòstic. Això implica la necessitat de trobar noves estratègies terapèutiques.

L'objectiu global d'aquesta tesi ha estat avançar en el coneixement dels mecanismes implicats en la resistència al tractament en gliomes malignes humans. Per això, s'han establert cultius primaris de GBM com a model *ex vivo* per a l'anàlisi de la resposta a nous tractaments. En aquest sentit, s'ha analitzat la resposta a inhibidors de MDM2 i a inhibidors de Survivina en línies cel·lulars i cultius primaris de glioblastoma multiforme humà i s'ha elaborat un perfil d'expressió de gens relacionats amb la apoptosi després d'aquests tractaments. Finalment, s'ha avaluat la capacitat de radiosensibilització d'aquests fàrmacs.

Aquest objectiu general l'hem concretat en tres objectius específics:

1. Establir cultius primaris de gliomes malignes a partir de mostres humanes en fresc com a model *ex vivo* per a l'estudi de la resposta al tractament de GBMs amb noves molècules.
2. Estudiar l'efecte del l'inhibidor de MDM2 Nutlina-3a en línies cel·lulars i cultius primaris de glioblastoma i avaluar la seva capacitat de radiosensibilització.
3. Determinar l'efecte de l'inhibidor de Survivina YM155 en línies cel·lulars i cultius primaris de glioblastoma.