

Programa de Doctorat de Biomedicina
Facultat de Biologia
Bienni 2001-2003

Modulació de la sensibilitat a la gemcitabina mitjançant estratègies de teràpia gènica en càncer de pàncreas humà.

Memòria presentada per
Sandra Pérez Torras

Per optar al grau de
Doctor

Tesi doctoral sota la direcció de la **Dra. Adela Mazo Sánchez**
al Departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la Universitat de Barcelona

La directora

L'autora

Adela Mazo

Sandra Pérez

Barcelona, Maig 2007

Objectius

El càncer de pàncreas es caracteritza per una agressivitat elevada, deguda a una detecció tardana, a la tendència a metastatitzar en fases inicials i a una resposta molt pobre als tractaments actuals. En aquest sentit, la gemcitabina és el fàrmac que ha obtingut una millor resposta, però aquesta encara és insuficient, ja que el tractament tan sols ha representat un increment de l'esperança de vida dels pacients de poc més d'un mes respecte el 5-fluorouracil (5-FU), així com una millora de la seva qualitat de vida.

En base a aquests antecedents, ens vàrem plantejar com a objectiu general d'aquest estudi:

La millora dels efectes de la gemcitabina emprant estratègies de teràpia gènica en models *in vitro* i *in vivo* de càncer de pàncreas humà.

Per tal d'assolir aquest objectiu ens vàrem proposar desenvolupar, prenent com a model el càncer de pàncreas humà, els següents objectius concrets:

1. La generació de l'adenovirus Ad-hCNT1 i la caracterització dels efectes de la sobreexpressió dels transportadors de nucleòsids hENT1 i hCNT1 mitjançant vectors adenovirals en models *in vitro* i *in vivo*.

2. La determinació de la implicació de la comunicació intercel·lular en els efectes citotòxics de la gemcitabina. La modulació d'aquesta citotoxicitat per sobreexpressió de connexina 26 tant *in vitro* com *in vivo*.

3. La generació d'adenovirus replicatius armats amb el transgèn de p53 i tatp53, així com la caracterització dels seus efectes en models *in vitro* i *in vivo*.

4. L'establiment i estandarització de xenoimplants ortotòpics a partir de tumors subcutanis de cèl·lules tumorals i de nous models ortotòpics, a partir de fragments quirúrgics d'adenocarcinomes pancreàtics humans que permetin validar diferents combinacions terapèutiques.