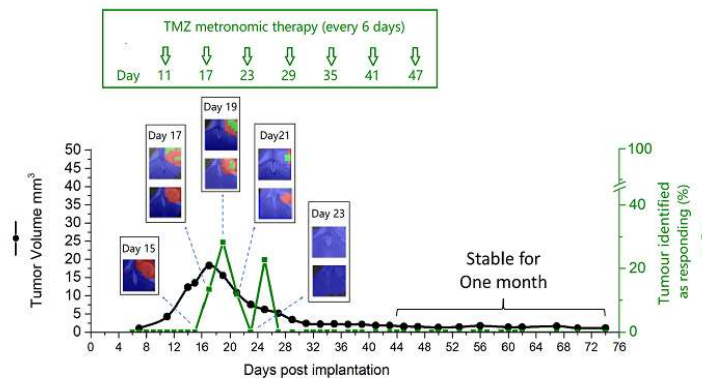


29/09/2020

## Detecció no invasiva de la participació del sistema immunitari en la resposta a la teràpia en glioblastoma en un model preclínic de ratolí immunocompetent



Investigadors del Grup d'Aplicacions Biomèdiques de la RMN (GABRMN) de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) han utilitzat tècniques no invasives d'imatge mèdica basades en ressonància magnètica, seguides d'anàlisi amb intel·ligència artificial, per obtenir biomarcadors de resposta a la teràpia en models murins de glioblastoma. En aquest estudi també s'ha detectat la curació de més de la meitat dels animals estudiats, amb generació de memòria immune antitumoral. Aquesta estratègia podria tenir aplicació translacional a pacients.

*Figura: Evolució del tumor identificada com a resposta (%) i volum del tumor després del tractament de la Planificació Metronòmica que Millora la Immunitat (IMS-TMZ). Els ratolins curats van establir memòria immune antitumoral i no es va observar creixement del tumor després de la reinoculació cel·lular de GL261. Les imatges s'han obtingut amb tècniques de ressonància magnètica no invasives i anàlisi d'aprenentatge automàtic.*

Els tumors cerebrals malignes, com els glioblastomes, tenen un gran impacte en la qualitat de vida dels pacients i, per no disposar d'un tractament eficient, la supervivència d'aquests no supera l'any i mig. A causa de la seva localització, no és possible realitzar biòpsies repetides als pacients per comprovar l'eficàcia del tractament. Per fer aquest

seguiment, els metges utilitzen tècniques no invasives, especialment imatge (i també espectroscòpia) de ressonància magnètica, tot i que la informació provinent de l'espectroscòpia és d'interpretació complexa i moltes vegades requereix un processament addicional per a ser utilitzada pels radiòlegs. D'altra banda, cada vegada més es reconeix la participació del sistema immune en la resposta a la teràpia contra el càncer. Caldria, però, millorar el seguiment no invasiu del tractament per tal de saber, com més aviat possible, si la teràpia administrada és efectiva i si el sistema immune del mateix pacient està participant de la manera esperada. Saber-ho permetria als metges decidir si seguir amb un tractament concret o bé canviar d'estratègia. Per tal de realitzar estudis sistemàtics sobre resposta a la teràpia s'utilitzen models preclínics (animals) de tumor cerebral, en aquest cas de ratolins amb un tumor glial d'alt grau com el glioblastoma.

Al nostre estudi, hem volgut seguir sistemàticament la resposta a la teràpia en ratolins de manera no invasiva mitjançant tècniques de ressonància magnètica, utilitzant tècniques d'intel·ligència artificial per analitzar les dades espectroscòpiques obtingudes. Ja havíem demostrat prèviament que és possible generar una "imatge de resposta" basada en el patró espectral inclús abans de comprovar la disminució de la grandària del tumor, i que aquest "patró d'imatge de resposta" oscil·lava amb una freqüència de 6 dies quan s'analitzava al llarg del temps.

En l'article actual, s'ha comprovat aquesta oscil·lació en pràcticament tots els casos estudiats que han presentat resposta. A més, hem descrit la correlació d'aquest patró amb un augment de la infiltració de cèl·lules del sistema immune com ara els macròfags en mostres d'aquests tumors de ratolí que s'han analitzat. D'altra banda, s'han estudiat mostres de tumors de ratolins que han escapat al tractament i s'ha comprovat que presentaven una expressió augmentada d'un receptor que es diu PDL-1 i que està relacionat amb la capacitat, d'alguns tipus de càncer, per esquivar el sistema immunològic.

Un dels resultats més rellevants que hem obtingut ha sigut la curació de 8 animals (d'un total de 17, seguits fins a punt final\*). A aquests animals, els quals han presentat la desaparició del tumor, se'ls li ha fet una nova inoculació tumoral, sense recreixement tumoral. S'ha comprovat que han desenvolupat memòria immunològica contra aquestes noves inoculacions del tumor, i que els ha conferit protecció.

Com a conclusió, l'esquema de tractament utilitzat en els ratolins d'aquest estudi ha generat una resposta immunològica antitumoral consistent contra el glioblastoma. A banda, les nostres dades suggereixen que el mètode emprat de seguiment no invasiu de resposta a la teràpia està detectant, *in vivo*, l'eficiència de l'acció del sistema immune sobre el tumor.

\*Un seguiment fins al punt final és aquell que no sacrifica els animals per estudiar les seves mostres. Els animals s'estudien durant tota la seva vida fins que es produeix una de les següents situacions: a) el tumor retorna (en aquest cas, els animals se sacrifiquen per raons humanitàries), o b) els animals es curen, i no es requereix més tractament.

**Shuang Wu<sup>1</sup>(+), Pilar Calero-Pérez<sup>1,4</sup>(+), Lucia Villamañan<sup>1</sup>(+), Nuria Arias-Ramos<sup>1,4</sup>, Martí Pumarola<sup>2,4</sup>, Sandra Ortega-Martorell<sup>3</sup>, Margarida Julià-Sapé<sup>4,5</sup>, Carles Arús<sup>1,4,5</sup>, Ana Paula Candiota<sup>4,1,5</sup>**

[+] Els autors i autores de l'article hi han contribuït de manera igual.

<sup>1</sup> Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, Unitat de Bioquímica de Biociències, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

<sup>2</sup> Unitat de Patologia Murina i Comparada. Departament de Medicina Animal i Cirurgia Animal, Facultat de Veterinària (UAB).

<sup>3</sup> Departament de Matemàtiques Aplicades, Liverpool John Moores University, Liverpool, UK.

<sup>4</sup> Centre d'Investigació Biomèdica en Xarxa en Bioenginyeria, Biomaterials i Nanomedicina(CIBER-BBN).

<sup>5</sup> Institut de Biotecnologia i Biomedicina (IBB), (UAB).

**Autora de correspondència: Ana Paula Candiota**, Centre d'Investigació Biomèdica en Xarxa en Bioenginyeria, Biomaterials i Nanomedicina(CIBER-BBN).  
AnaPaula.Candiota@uab.cat

### Referències

<sup>1</sup> Delgado-Goñi T, et al. **MRSI-based molecular imaging of therapy response to temozolomide in preclinical glioblastoma using source analysis.** *NMR Biomed.* 2016;29:732-743

<sup>2</sup> Arias-Ramos N, et al. **Metabolomics of Therapy Response in Preclinical Glioblastoma: A Multi-Slice MRSI-Based Volumetric Analysis for Noninvasive Assessment of Temozolomide Treatment.** *Metabolites.* 2017;7:20

[View low-bandwidth version](#)