



Resum

El glioblastoma multiforme és el tumor més agressiu i freqüent del sistema nerviós central. El tractament estàndard consisteix en la resecció quirúrgica seguida de radioteràpia i quimioteràpia sistèmica amb temozolomida (TMZ). La malaltia segueix sent letal a pesar dels esforços terapèutics, fet que evidencia que els tractaments actuals són insuficients.

Un dels motius pels quals els tractaments són subòptims és la resistència de les cèl·lules tumorals a la quimioteràpia i a la radioteràpia. Les cèl·lules tumorals tenen una gran habilitat a reparar el material genètic, i permeten una major resistència en estratègies basades a induir dany a l'ADN com la quimioteràpia amb TMZ i la radioteràpia.

El nostre laboratori ha estat treballant amb l'objectiu de desprotegir les cèl·lules tumorals de la TMZ. La nostra hipòtesi es basa a disminuir els nivells proteics de proteïnes clau en la reparació del material genètic amb l'objectiu de minvar l'habilitat de reparació d'ADN de les cèl·lules tumorals. Proposem l'estrès del reticle endoplasmàtic com a eina per disminuir les proteïnes relacionades amb la reparació de l'ADN i, per tant, tornar les cèl·lules tumorals més susceptibles a la temozolomida.

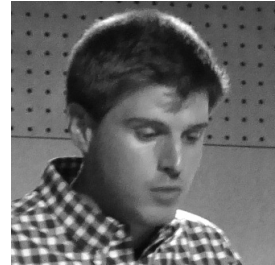
Introducció

El glioblastoma multiforme (GMB) és el tumor més agressiu i freqüent del sistema nerviós central.¹ Es tracta d'un tumor letal que pot aparèixer espontàniament o pot evolucionar partint d'un tumor amb malignitat menor.² Aquest tumor maligne pot aparèixer en qualsevol edat, tot i que la màxima incidència es troba en individus amb una edat compresa entre 55 i 75 anys.³

A pesar dels tractaments contra el GBM, aquesta malaltia segueix sent letal. El tractament estàndard consisteix en una primera fase en què s'extreu el màxim percentatge tumoral en una operació quirúrgica, seguit d'una segona fase en què el pacient se sotmet a radioteràpia i quimioteràpia amb l'objectiu d'erradicar les cèl·lules tumorals que no s'han pogut extreure en la primera fase.⁴

Enric Xipell i Badals

Doctor per la U. de Navarra, Oncologia Mèdica de l'Hospital Universitario de Navarra, bàtxelor en biologia (U. Girona). Especialista en biologia molecular, oncologia i tumors cerebrals



Enric Xipell i Badals

Estrès del reticle endoplasmàtic com estratègia terapèutica contra els tumors cerebrals

El quimioteràpic utilitzat és la temozolomida (TMZ), el mecanisme d'acció d'aquest fàrmac es basa en el fet que danya l'ADN (àcid desoxiribonucleic) de les cèl·lules tumorals. En aquest cas el fàrmac introdueix grups metils en les bases nitrogenades del material genètic. L'acumulació d'aquests grups metils a l'ADN comportarà el trencament de les cadenes d'ADN i, finalment, la mort de la cèl·lula afectada (en aquest cas, les cèl·lules tumorals)⁵ (figura 1).

Tot i que la TMZ és el quimioteràpic estàndard, aquest fàrmac només aconsegueix allargar lleugerament l'esperança de vida d'alguns pacients. Algunes de les limitacions d'aquest fàrmac s'explica en els mecanismes de reparació de l'ADN de les cèl·lules tumorals. Un exemple és el mecanisme de reparació de l'ADN anomenat MGMT (de l'anglès *O6-methylguanine-DNA-methyltransferase*). L'MGMT és una proteïna amb l'habilitat d'extreure els grups metils de les bases nitrogenades i evitar l'acumulació d'aquestes molècules en el material genètic i, per tant, els trencaments de l'ADN (figura 1). La proteïna MGMT ha tingut un gran impacte en la clínica, la metilació del promotor és una prova estàndard en la clínica que permet pronosticar la resposta al tractament amb el fàrmac TMZ.⁶

L'MGMT és un dels mecanismes de reparació de l'ADN amb més repercussió, tot i que hi ha altres mecanismes que poden tenir una gran implicació en la resistència per part de les cèl·lules tumorals en el quimioteràpic TMZ. Alguns exemples els trobem amb el sistema BER (de l'anglès *Base excision repair*) i HR (de l'anglès *Homologous recombination*).^{7,8}

En el cas del sistema BER, es tracta d'un mecanisme cel·lular que aglutina un nombre considerable de proteïnes amb la funció de detectar i treure les bases nitrogenades que no es corresponen amb l'enfrontada. D'entre totes les proteïnes que conformen BER destaca la proteïna MPG (de l'anglès *N-Methylpurine DNA glycosylase*). Nivells alts d'MPG podrien explicar la resistència a la quimioteràpia en pacients pediàtrics de GBM.⁹

Paral·lelament, l'HR també té un paper en la resistència de la quimioteràpia. En aquest cas, l'HR també aglutina diverses proteïnes, de les quals destaca la RAD51. En aquest cas el sistema s'encarrega de senyalitzar i reparar els trencaments de l'ADN. És a dir, aquest sistema actuarà després del sistema BER⁸ (figura 1).

En cas que les ruptures de l'ADN formades de manera indirecta per la TMZ sobrepassin els sistemes de reparació de la cèl·lula tumoral, aquest ADN iniciarà un mecanisme de mort cel·lular; freqüentment ens trobem amb la inducció d'apoptosi.¹⁰

Una estratègia en constant investigació es basa a disminuir l'habilitat de reparació de l'ADN per part de les cèl·lules tumorals. En aquesta direcció s'han proposat diverses estratègies. En aquest treball proposem la inducció d'estrès del reticle endoplasmàtic (ER stress, de l'anglès *endoplasmic reticulum stress*) com a mecanisme per minvar la reparació de l'ADN en les cèl·lules tumorals i, per tant, dotar d'una major efectivitat els quimioteràpics que es basin en la inducció de l'ADN com la TMZ.^{11, 12, 13}

El reticle endoplasmàtic (ER: de l'anglès *endoplasmic reticulum*) és un orgàdul de la cèl·lula multifuncional conegut per la seva rellevància en la traducció i el plegament de proteïnes, com en la participació de síntesis de lípids i l'homeòstasi del calci. En cas que el reticle endoplasmàtic no pugui funcionar correctament, és a dir, que la cèl·lula tingui estrès del reticle endoplasmàtic, no podrà fer les seves funcions correctament i, per tant, la síntesi de noves proteïnes baixarà considerablement i es podran produir alteracions en l'homeòstasi del calci i els lípids. En els tres casos són funcions vitals que s'han de solucionar al més aviat possible, i el mecanisme per tornar al funcionament correcte s'anomena UPR (de l'anglès *Unfolded Protein Response*).¹³

A causa de la rellevància del reticle endoplasmàtic, l'UPR és un mecanisme potent que, d'una banda, pot conferir més resistència cel·lular donant una major probabilitat d'adaptació en condicions no ideals i, d'altra banda, també pot impulsar la cèl·lula cap a la mort cel·lular,^{11, 14} o a la vegada també pot modificar la fisiologia cel·lular deixant desprotegida la cèl·lula d'altres factors.

En aquest projecte proposem la utilització d'UPR amb la finalitat de disminuir proteïnes clau en la reparació de l'ADN. En cas d'aconseguir una forta inducció d'UPR és possible que puguem disminuir proteïnes clau com MGMT, MPG o RAD51 i, en aquest cas, reduir l'habilitat de reparació de l'ADN i, per tant, disminuir la resistència d'aquestes cèl·lules a la quimioteràpia.

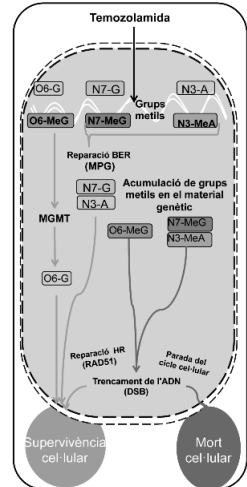


Figura 1- Reparació del dany a l'ADN efectuat per la TMZ. La temozolomida té activitat alquilant, és a dir, és capaç d'introduir un grup metil a l'oxigen 6 de la guanina, al nitrogen 7 de la guanina o al nitrogen 3 de l'adenina. Els mecanismes de reparació són diferents segons la posició de la metilació produïda. En el cas de l'oxigen 6 de la guanina, es pot reparar mitjançant la proteïna MGMT. En el cas de la metilació del nitrogen 7 de la guanina o del nitrogen 3 de l'adenina, el grup metil podrà ser tret pel sistema BER. En cas que aquests sistemes siguin sobrepassats, és a dir que els grups metil s'acumulin, es formaran els anomenats trencaments d'ADN, i en aquest punt el sistema de "recombinació homòloga" podrà eliminar les tensions generades i impulsar la cèl·lula a la supervivència, i en cas que les ruptures del material genètic superin el sistema de "recombinació homòloga" es genera una inducció a la mort cel·lular. (Figura adaptada de Xipell et al., 2016)

Resultats i discussió

Aquest estudi es podria separar en tres fases ben diferenciades: L'objectiu de la primera fase de l'estudi és trobar un fàrmac capaç d'induir un fort UPR a les cèl·lules tumorals. L'objectiu de la segona etapa es basa a dur a terme una prova de concepte, és a dir, comprovar si el fàrmac elegit segons la primera fase és capaç de reduir l'habilitat de reparar l'ADN de les cèl·lules tumorals; és per aquest motiu que aquesta fase consta de diversos experiments. L'última etapa consisteix en l'avaluació del fàrmac empleat com a tractament combinat amb el quimioteràpic estàndard contra el GBM. Aquesta fase també inclou diversos experiments dels quals destaca un model preclínic amb ratolins.

Com ja s'ha comentat, la primera fase de l'estudi consta d'un cribratge de fàrmacs inductors d'ER stress. Entre les drogues utilitzades destaca la salinomicina (SLM). Aquest fàrmac demostra una notable capacitat d'induir una forta resposta d'UPR en cèl·lules tumorals humanes. En aquesta primera fase els experiments es van fer in vitro, on les cèl·lules humanes d'origen tumoral crescudes al laboratori es van incubar amb diversos fàrmacs i a diversos temps. Després de les incubacions, les cèl·lules es van recollir i es van analitzar els nivells proteics de cada tractament. L'SLM va ser l'únic fàrmac a mantenir una activació d'UPR constant fins a les 48 h.¹⁵

Aquesta dada és especialment interessant, ja que suggereix l'habilitat de l'SLM d'alterar la fisiologia del reticle endoplasmàtic i mantenir l'activació de l'UPR constant. Fàrmacs de referència com la thapsigergina o la tunicamicina permeten una alteració puntual del reticle endoplasmàtic. Com a conseqüència, es desencadena l'UPR, el qual permet solucionar l'alteració fisiològica i, per tant, desactiva aquest mecanisme. Tot plegat indica que l'SLM és capaç d'alterar la fisiologia cel·lular produint una alteració constant que la cèl·lula no pot superar. Un cop obtingudes aquestes dades, vam plantejar començar l'etapa següent utilitzant el fàrmac SLM com a inductor d'un UPR fort i constant.¹⁵

Amb l'objectiu d'esbrinar si l'ER stress pot ser un bon tractament combinat amb la TMZ, vam plantejar un dels experiments clau. Consisteix a avaluar les principals proteïnes implicades en la reparació de l'ADN en cèl·lules amb un fort UPR induït per l'SLM, és a dir, determinar si el mecanisme d'UPR pot minvar l'habilitat de reparació de l'ADN que

utilitzen les cèl·lules tumorals per a la resistència a la quimioteràpia.¹⁵

Les cèl·lules van ser incubades amb SLM en diversos temps i, en finalitzar les incubacions, es van recollir i les proteïnes es van analitzar mitjançant Western Blot. En aquest experiment vam estudiar les proteïnes clau en la reparació de l'ADN: MPG, MGMT i RAD51 (totes involucrades en la resistència contra el quimioteràpic TMZ). Tots els experiments demostren que l'SLM és capaç de disminuir els nivells proteics de totes les proteïnes estudiades implicades en la reparació de l'ADN. En canvi, proteïnes relacionades en UPR com per exemple la BIP estan augmentades respecte al control; és més, els nivells proteics en relació amb les proteïnes involucrades en la reparació de l'ADN són inversament proporcionals. Amb l'objectiu de constatar la robustesa d'aquest experiment, s'ha repetit el mateix experiment amb diverses línies cel·lulars. Els resultats van ser molt similars entre ells i s'hi podia observar una clara disminució de les proteïnes MPG, MGMT i RAD51 a mesura que augmentava el mecanisme UPR.¹⁵

Finalment, per acabar d'avaluar l'especificitat del mecanisme, es va repetir el mateix experiment canviant el fàrmac inductor d'UPR. En aquest cas es va elegir dos fàrmacs diferents amb diversos mecanismes d'acció, per un cantó thapsigargina i per l'altre la tunicamicina. Com ja hem comentat prèviament, aquests dos fàrmacs produeixen una inducció d'UPR puntual induint un mecanisme d'UPR més limitat. Tot i això, la disminució de les proteïnes MPG, MGMT i RAD51 va ser significativa en totes les línies cel·lulars utilitzades.¹⁵

Tot plegat indica que l'activació del mecanisme UPR disminueix les proteïnes clau en la reparació de l'ADN, per tant, nivells proteics clau haurien de revertir en una menor taxa de reparació de l'ADN, i amb l'objectiu d'analitzar la capacitat de reparació d'ADN, proposem l'avaluació de l'H2A.X. Aquesta histona té la particularitat de fosforilar-se en presència dels trencaments d'ADN, cosa que permet detectar el dany a l'ADN mitjançant la detecció de la histona fosforilada (P-H2A.X).¹⁵

Les cèl·lules incubades amb SLM van ser analitzades pel marcador P-H2A.X mitjançant fluorescència i, sorprenentment, el marcador P-H2A.X es veia augmentat respecte a les cèl·lules sense tractar. Aquesta dada implica un increment del trencament de les cadenes de l'ADN (figura 1).

Bibliografia

- 1- BEHIN, A.; HOANG-XUAN, K.; CARPENTIER, A. F.; DELATTRE, J. Y. (2003). "Primary brain tumors in adults". *The Lancet* 361, 323-331.
- 2- VESCOVI, A. L.; GALLI, R.; REYNOLDS, B. A. (2006). "Brain tumor stem cells". *Nat. Rev. Cancer* 6, 425-436.
- 3- REARDON, D. A.; RICH, J. N.; FRIEDMAN, H. S.; BIGNER, D. D. (2006). "Recent advances in the treatment of malignant astrocytoma". *J. Clin. Oncol.* 24, 1253-1265.
- 4- STUPP, R.; GANDER, M.; LEYVRAZ, S.; NEWLANDS, E. (2001). "Current and future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumors". *Lancet Oncol.* 2, 552-560.
- 5- FAN, C. H.; LIU, W. L.; CAO, H.; WEN, C.; CHEN, L.; JIANG, G. (2013). "O⁶-methylguanine DNA methyltransferase as a promising target for the treatment of temozolomide-resistant gliomas". *Cell. Death Dis.* 4, e876.
- 6- HEGI, M. E.; DISERENS, A. C.; GODARD, S.; DIETRICH, P. Y.; REGLI, L.; OSTERMANN, S.; OTTEN, P.; VAN MELLE, G.; DE TRIBOLET, N.; STUPP, R. (2004). "Clinical trial substantiates the predictive value of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide". *Clin. Cancer Res.* 10, 1871-1874.
- 7- SARKARIA, J. N.; KITANGE, G. J.; JAMES, C. D.; PLUMMER, R.; CALVERT, H.; WELLER, M.; WICK, W. (2008). "Mechanisms of chemoresistance to alkylating agents in malignant glioma". *Clin. Cancer Res.* 14, 2900-2908.
- 8- YOSHIMOTO, K.; MIZOGUCHI, M.; HATA, N.; MURATA, H.; HATAE, R.; AMANO, T.; NAKAMIZO, A.; SASAKI, T. (2012). "Complex DNA repair pathways as possible therapeutic targets to overcome temozolomide resistance in glioblastoma". *Front. Oncol.* 2, 186.
- 9- AGNIHOTRI, S.; GAJADHAR, A. S.;

Per tant, la dada podria correspondre a la disminució de reparació de l'ADN i la consegüent acumulació dels danys al material genètic que es dona de manera espontània.¹⁵

D'altra banda, les cèl·lules incubades amb TMZ van obtenir un fort increment de P-H2A.X, i aquesta dada suggereix un clar increment de dany a l'ADN fruit del mecanisme alquilant del quimioteràpic emprat (figura 1). La combinació de TMZ i SLM va resultar d'un major número de cèl·lules positives pel marcador P-H2A.X, de manera que és el tractament amb nivell més alt per a aquest marcador i, per tant, el tractament més eficaç per induir dany a l'ADN. Cal remarcar que la diferència observada en percentatge de cèl·lules positives és estadísticament significativa. Amb aquesta dada podem concloure que la combinació dels dos fàrmacs permet un increment de dany a l'ADN, probablement degut a la disminució de la resistència contra la TMZ.¹⁵

En aquest punt podem concloure la segona fase de l'estudi, en què la prova de concepte resulta positiva, ja que la combinació de TMZ amb SLM és capaç d'induir un major dany a l'ADN, tot i que en aquest punt encara no tenim dades sobre l'eficàcia antitumoral.

Amb l'objectiu d'avaluar l'activitat antitumoral com a tractament, es va avaluar la toxicitat dels dos fàrmacs amb 12 línies cel·lulars diferents amb perfils genètics molt diversos; és a dir, es va avaluar la viabilitat de les cèl·lules tractades amb SLM, TMZ o la combinació dels dos fàrmacs. Els resultats són homogenis entre les línies cel·lulars, el tractament combinat amb els dos fàrmacs indueix una major toxicitat que els tractaments en solitari en totes les línies provades. En cas de sotmetre les dades a l'anàlisi de sinergia segons el model matemàtic de Chou Talalay, podem observar com entre els intervals determinats obtenim sinergia en totes les línies cel·lulars.

Els resultats són molt prometedors tant pel major efecte antitumoral produït per la combinació dels dos fàrmacs, com per l'homogeneïtat entre les línies cel·lulars. Les dades actuals podrien implicar una millora del tractament contra el GBM, però cal esmentar que aquestes dades són molt preliminars, i amb l'objectiu d'aprofundir en aquesta direcció es va proposar realitzar aquesta avaluació amb un model més realista. El pas següent consta de l'avaluació del tractament antitumoral en un model més proper a la clínica, concretament un model animal de ratolí.

En aquest cas, s'utilitza un model animal desenvolupat pel Dr. Lang de l'MD Anderson (EUA). El model animal permet desenvolupar un tumor cerebral d'origen humà en el cervell d'un ratolí immunosuprimit. En aquest cas es pot treballar amb el nombre suficient de ratolins per utilitzar l'estadística en les corbes de supervivència i, per tant, poder extreure conclusions robustes.¹⁶

En el nostre cas s'ha fet l'experiment amb dos línies cel·lulars: l'NSC11 i l'NSC23. En els dos casos es tracta de línies cel·lulars extrems de tumors resistents a la quimioteràpia, tot i que la línia cel·lular NSC11 destaca per l'alta agressivitat en formar tumors, els quals presenten una alta infiltració de cèl·lules tumorals en el teixit del ratolí, i en alguns casos es pot observar com les línies cel·lulars migren cap a l'altre hemisferi cerebral.¹⁵

En total es van formar 4 grups de ratolins amb diversos tractaments. En primer lloc, el grup vehicle o grup de control, un grup de ratolins que recapitulen la malaltia però no són tractats amb drogues, només reben el placebo o dissolvents que estan dissolts en els fàrmacs. El segon grup consta del grup TMZ, i aquest fàrmac li és administrat per via intraperitoneal. El tercer grup consta de l'administració d'SLM, i és tractat amb diverses administracions intratumorals del fàrmac SLM, és a dir, per via directa al tumor. I finalment, el grup combinat, en què els animals reben els dos fàrmacs a la vegada, la TMZ i l'SLM.¹⁵

Els resultats no mostren diferències significatives entre els grups de control i els grups tractats amb els fàrmacs de forma individual. En el cas del tractament amb TMZ l'experiment revela que el tractament és subòptim, ja que el fàrmac no permet cap millora en els ratolins (en part perquè les línies cel·lulars s'han extret de pacients amb tumors resistents a aquest fàrmac). En el cas de l'SLM és sorprenent que no s'observi cap efecte antitumoral. És probable que la dosi sigui insuficient per produir la mort a les cèl·lules tumorals i, per tant, és insuficient per mostrar efectes antitumorals.¹⁵

A diferència dels grups anteriors, el tractament combinat de TMZ i SLM sí que va obtenir diferències significatives. La combinació dels dos fàrmacs aconsegueix per un cantó allargar l'esperança de vida dels animals i inclús, en el cas de la línia cel·lular NSC11, eliminar completament el tumor en un dels animals (per tant, la probabilitat d'èxit en aquesta línia cel·lular es del 11%).¹⁵

TERNAMIAN, C.; GORLIA, T.; DIES, K. L.; MISCHEL, P. S.; KELLY, J.; MCGOWN, G.; THORNCROFT, M.; CARLSON, B. L., et al. (2012). "Alkylpurine-DNA-N-glycosylase confers resistance to temozolomide in xenograft models of glioblastoma multiforme and is associated with poor survival in patients". *J. Clin. Invest.* 122, 253-266.

10- ANNOVAZZI, L.; CALDERA, V.; MELLAI, M.; RIGANTI, C.; BATTAGLIA, L.; CHIRIO, D.; MELCARNE, A.; SCHIFFER, D. (2015). "The DNA damage/repair cascade in glioblastoma cell lines after chemotherapeutic agent treatment". *Int. J. Oncol.* 46, 2299-2308.

11- CLARKE, H. J.; CHAMBERS, J. E.; LINIKER, E.; MARCINIAK, S. J. (2014). "Endoplasmic reticulum stress in malignancy". *Cancer. Cell.* 25, 563-573.

12- VINCENZI, L.; JAGER, R.; O'DWYER, M.; SAMALI, A. (2013). "Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response: targeting the Achilles heel of multiple myeloma". *Mol. Cancer. Ther.* 12, 831-843.

13- WALTER, P.; RON, D. (2011). "The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation". *Science* 334, 1081-1086.

14- XIPELL, E.; GONZÁLEZ-HUÁRRIZ, M.; MARTÍNEZ DE IRUJO, J. J.; GARCÍA-GARZÓN, A.; LANG F. F.; JIANG, H.; FUEYO, J.; GÓMEZ-MANZANO, C.; ALONSO M. M. (2016). "Salinomycin induced ROS results in abortive autophagy and leads to regulated necrosis in glioblastoma". *Oncotarget* 24, 30626-41.

15- XIPELL, E.; ARAGÓN, T.; MARTÍNEZ-VÉLEZ, N.; VERA, B.; IDOATE M. A.; MARTÍNEZ-IRUJO, J. J.; GARZÓN, A. G.; GONZÁLEZ-HUÁRRIZ, M.; ACANDA, A. M.; JONES, C.; LANG, F. F.; FUEYO, J.; GÓMEZ-MANZANO, C.; ALONSO, M. M. (2016). "Endoplasmic reticulum stress-inducing drugs sensitize

glioma cells to temozolomide through downregulation of MGMT, MPG, and Rad51". *Neuro Oncol.* 18, 1109-19.

16- LAL, S.; LACROIX, M.; TOFILON, P.; FULLER, G. N.; SAWAYA, R.; LANG, F. F. (2000). "An implantable guide-screw system for brain tumor studies in small animals". *J. Neurosurg.* 92, 326-333.

17- KLEINBERG L. (2016). "Polifeprosan 20, 3.85% carmustine slow release wafer in malignant glioma: patient selection and perspectives on a low-burden therapy". *Patient Preference and Adherence.* 24, 2397-2406.

18- LASA-SARACIBAR, B.; ESTELLA-HERMOSO DE MENDOZA, A.; GUADA, M.; DIOS-VIEITEZ, C.; BLANCO-PRieto, M. J. (2012). "Lipid nanoparticles for cancer therapy: state of the art and future prospects". *Expert Opin Drug Deliv.* 9,1245-61.

Els resultats són prometedors, perquè podrien implicar un tractament millor per als pacients amb GBM o inclús per a qualsevol pacient amb càncer el tractament del qual es basi en fàrmacs inductors de dany a l'ADN. Tot i això, hem de ser conscients de les limitacions d'aquest estudi. Hem emprat l'SLM com a prova de concepte, perquè no hem trobat un fàrmac més adequat i, en el cas del GBM, l'SLM presenta una biodistribució nefasta, i té una baixa penetració de la barrera hematoencefàlica i impedeix l'alliberació del fàrmac al tumor. Aquest fet anul·la la possibilitat d'usar l'SLM com a tractament contra el GBM sense una millora de biodistribució, que podríem obtenir amb els Wafer¹⁷ o les nanopartícules.^{15,18} D'altra banda, les dades són encoratjadores, la recerca d'altres fàrmacs inductors d'UPR amb una biodistribució millor podria ser molt beneficiosa per als pacients amb GBM i important. Com ja s'ha comentat, aquesta millora de tractament també es podria aplicar en altres càncers, tot i que en els dos casos es requereixen futurs estudis.

Conclusió

L'objectiu d'aquest treball és avaluar la utilització de fàrmacs inductors d'UPR com a estratègia combinada contra el GBM. A pesar d'utilitzar l'SLM com a prova de concepte, podem concloure que aquest fàrmac és capaç de desprotegir les cèl·lules tumorals contra els quimioteràpics com la TMZ. Les dades obtingudes amb el model animal són molt prometedores. Esperem noves investigacions en aquesta direcció en què puguem millorar la biodistribució de l'inductor d'UPR. Amb tot plegat sembla clar que la utilització d'UPR pot ser una eina potent contra el càncer.