

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**



**“ESTUDIO DE LA EXPRESION DE MGMT (O⁶-METILGUANINA-DNA-
METILTRANSFERASA) EN PACIENTES CON GLIOBLASTOMA
MULTIFORME”**

DANIEL ANDRES JIMENEZ FERNANDEZ

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGISTER EN CIENCIAS BIOLOGICAS Y
MEDICAS
MENCION NEUROCIENCIAS**

Director de Tesis: Prof. Dr. Luis Cartier Roviroso

2016

INDICE

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | RESUMEN..... | 5 |
| 2 | ABSTRACT | 6 |
| 3 | INTRODUCCION..... | 7 |
| 3.1 | Glioblastoma | 7 |
| 3.1.1 | Epidemiología..... | 7 |
| 3.1.2 | Diagnóstico histopatológico | 8 |
| 3.1.3 | Oncogénesis..... | 9 |
| 3.2 | O ⁶ -metilguanina-DNA-metiltransferasa (MGMT) | 11 |
| 3.2.1 | Mecanismo de acción | 12 |
| 3.2.2 | Promotor de MGMT | 12 |
| 3.2.3 | Rol de MGMT en Glioblastoma..... | 13 |
| 3.3 | Métodos de evaluación de MGMT | 14 |
| 3.3.1 | Estudio de la metilación del promotor de MGMT | 15 |
| 3.3.2 | Estudio del nivel de expresión de la proteína MGMT | 16 |
| 3.3.3 | Estudio del nivel de expresión de ARN mensajero | 19 |
| 3.3.4 | Selección del método de estudio de MGMT | 19 |
| 3.4 | Definición del problema de investigación | 22 |
| 4 | HIPOTESIS..... | 24 |
| 5 | OBJETIVO GENERAL | 24 |
| | OBJETIVOS ESPECIFICOS..... | 24 |
| 6 | MATERIALES Y METODOS | 25 |
| 6.1 | Diseño del estudio..... | 25 |
| 6.2 | Sujetos | 25 |
| 6.3 | Muestras de tejido..... | 25 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 6.4 | Protocolo de tinción Hematoxilina Eosina | 26 |
| 6.5 | Inmunohistoquímica para análisis de la proteína MGMT | 27 |
| 6.5.1 | Estandarización de la técnica de tinción inmunohistoquímica para MGMT 29 | |
| 6.5.2 | Método de cuantificación y análisis de la inmunohistoquímica para MGMT 31 | |
| 6.6 | Obtención de datos clínicos | 32 |
| 6.7 | Análisis estadístico..... | 32 |
| 6.8 | Bioética | 33 |
| 6.9 | Recursos disponibles | 33 |
| 7 | RESULTADOS..... | 35 |
| 7.1 | Objetivo específico 1 | 35 |
| 7.2 | Objetivo específico 2..... | 36 |
| 7.3 | Objetivo específico 3..... | 37 |
| 8 | DISCUSION..... | 40 |
| 9 | CONCLUSION..... | 48 |
| 10 | ANEXO (FIGURAS Y TABLAS) | 49 |
| 11 | BIBLIOGRAFIA..... | 60 |