

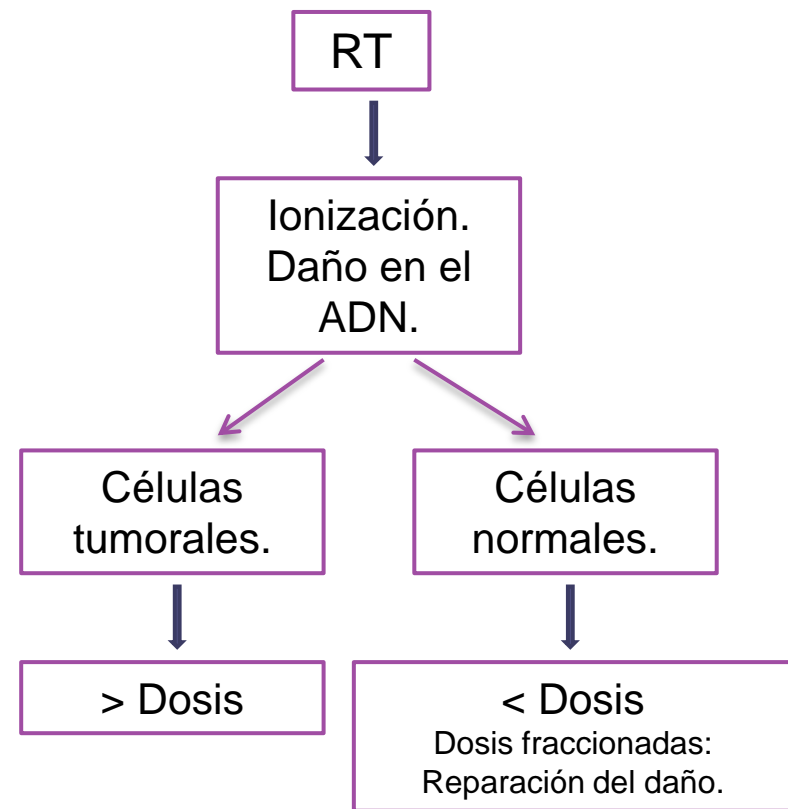
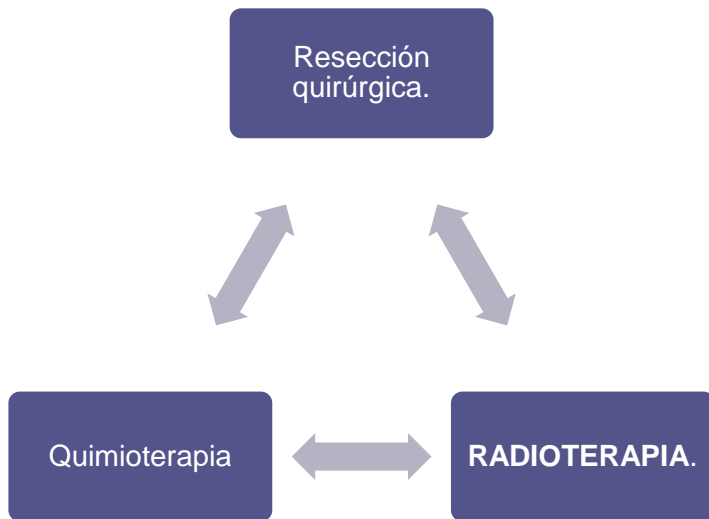
“Scientific Pill”

Células madre tumorales y tratamiento con radiación.

Francisco Manuel Rodríguez Santiago

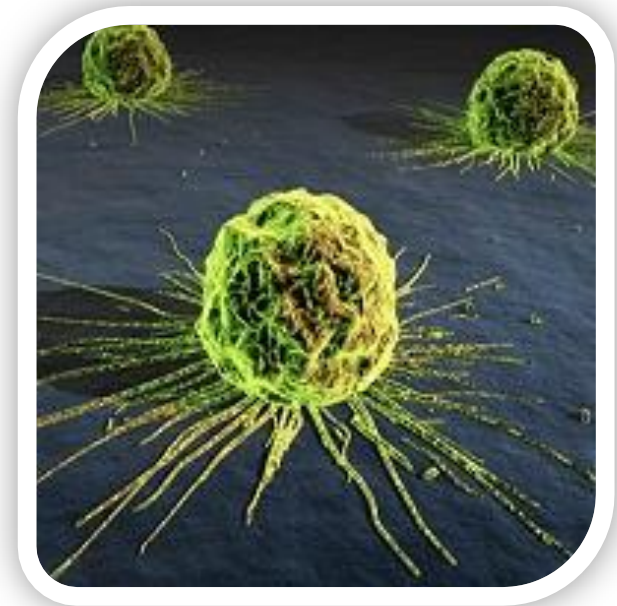
Radioterapia (RT).

Pilares terapéuticos del cáncer.



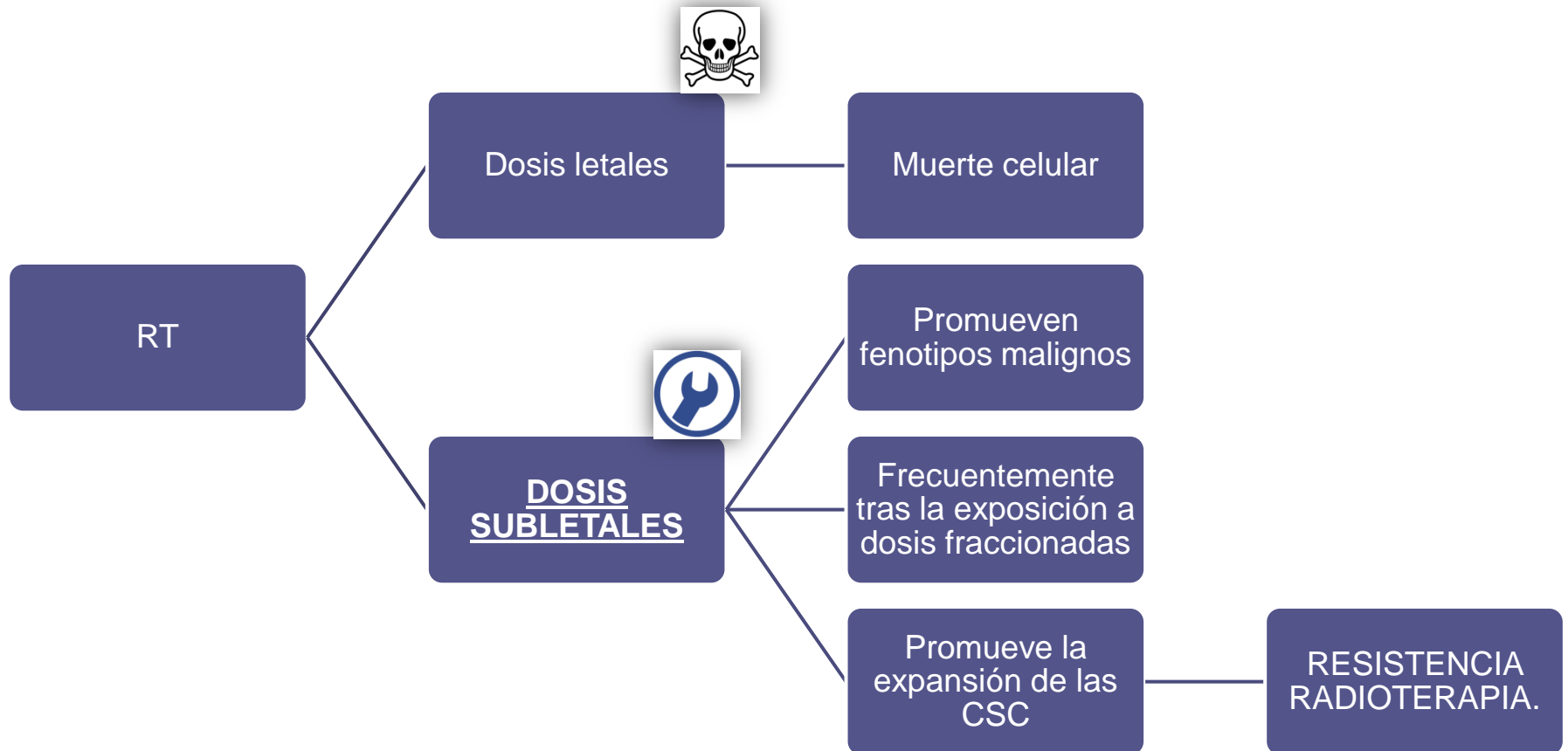
Células madre tumorales (CSC).

- Definición → 3 Características.
 1. Capacidad selectiva para iniciar un tumor e impulsar la proliferación neoplásica.
 2. Capacidad de generar un sinnúmero de copias de sí misma a través de la auto-renovación.
 3. Potencial para dar lugar a una progenie diferenciada de células.



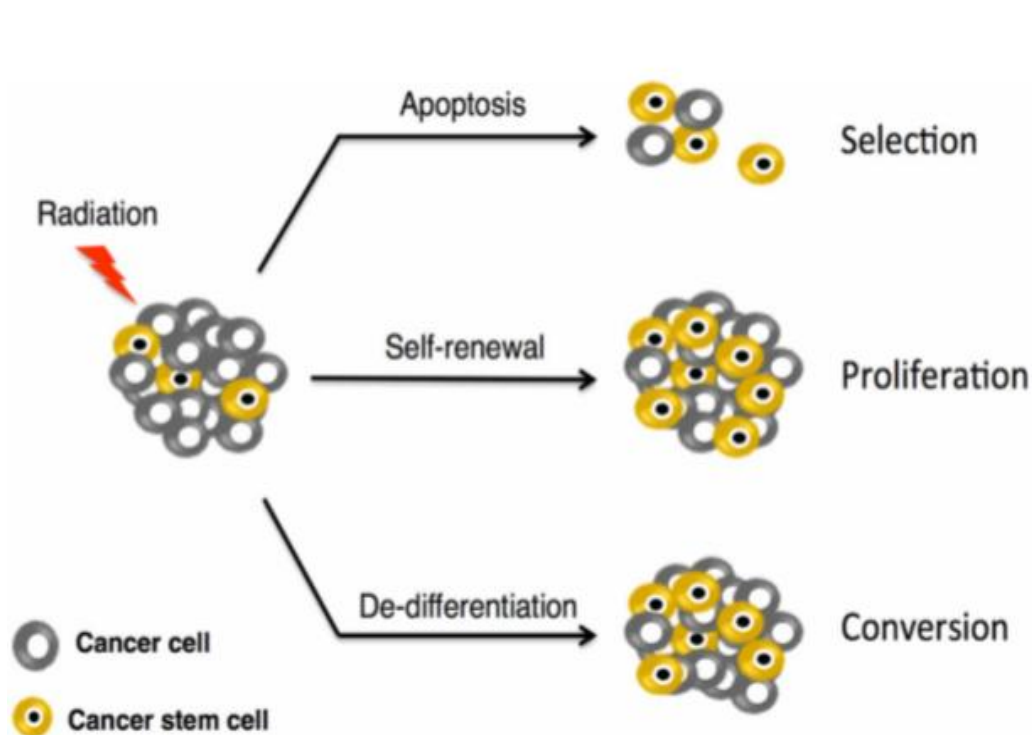
Detección e identificación de CSC: a) Marcadores de superficie; b) Sobreexpresión génica.

Aumento de la población de CSC tras irradiación.



Aumento de la población de CSC tras irradiación.

¿Cómo? Hipótesis



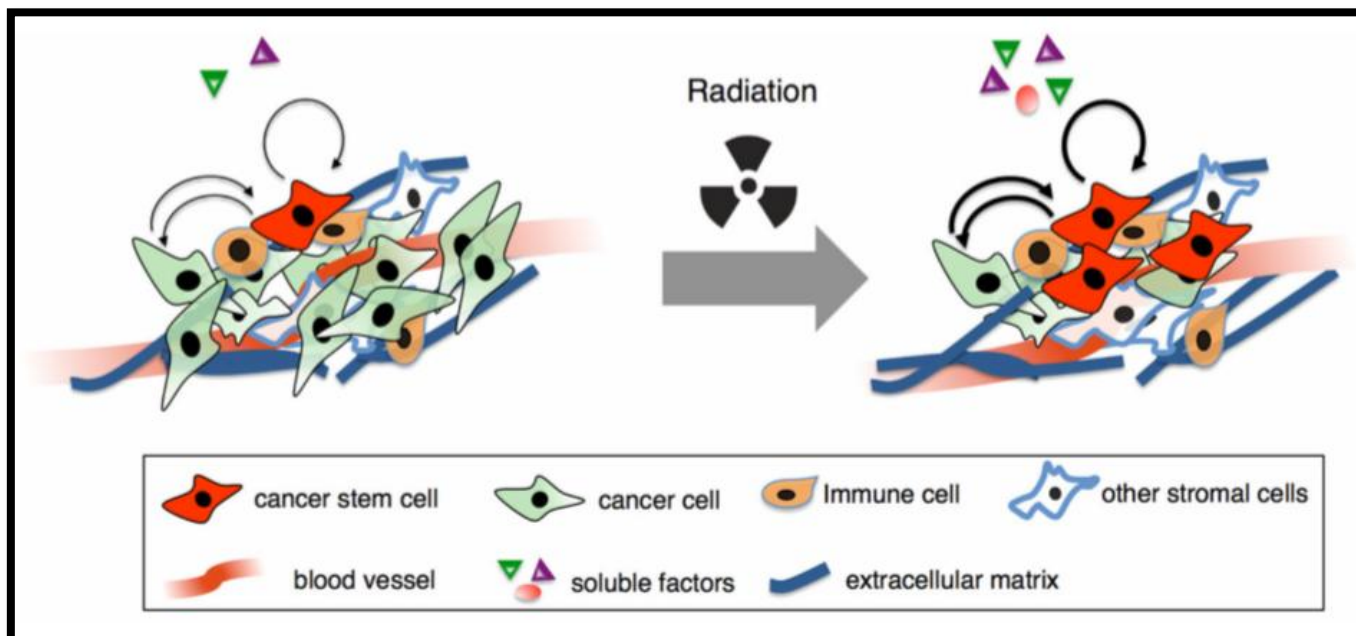
-Las CSC son más resistentes que el resto de células.
-Activación preferencial de la respuesta al daño en el ADN.

La exposición a dosis subletales estimula la proliferación.

Adaptación de las CSC a la radiación y adquisición de radorresistencia, en relación con su capacidad de autorrenovación y capacidad tumorigena.

Microambiente/CSC/Radiación.

- Como mecanismo ante la radiación las células pueden entrar en senescencia.
- La radiación provoca la secreción de factores solubles por las células que han entrado en senescencia, alterando el comportamiento de sus células vecinas.
- Citoquinas y quimiocinas propician un microambiente al cáncer donde se promocionan las células madre tumorales y no tumorales.



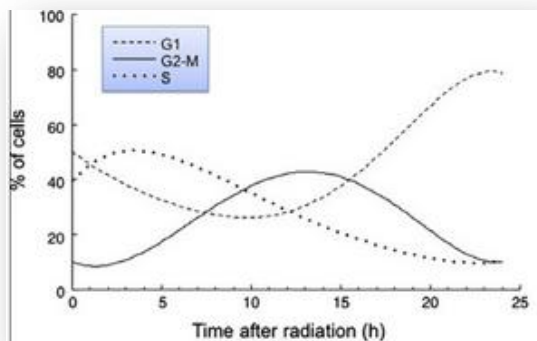
Mecanismos de radiorresistencia.



1. Redistribución.
2. Mejorar la reparación del ADN.
3. Aumento de la regulación de los mecanismos de control del ciclo celular.
4. Especies reactivas del oxígeno y expulsión de radicales libres.
5. Interacción con el ambiente del estroma.

Mecanismos de radiorresistencia.

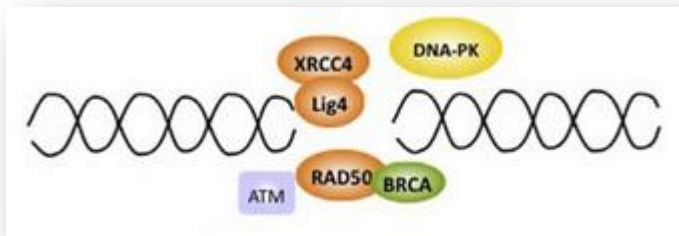
1. Redistribución.



(2)

Radiosensibilidad distinta según la fase del ciclo.
CSC en la **fase quiescente**.

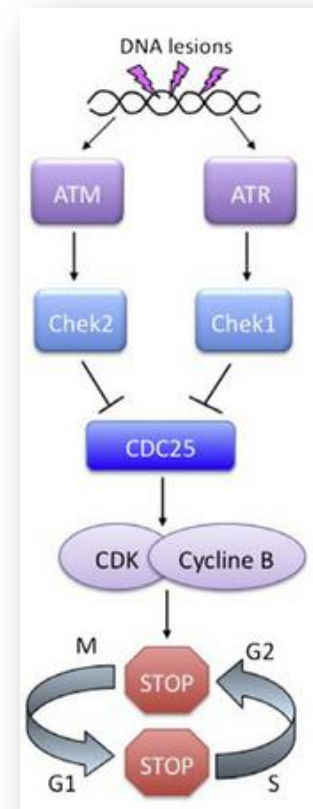
2. Mejorar la reparación del ADN



(2)

NHEJ principalmente. Reconocimiento y reparación.

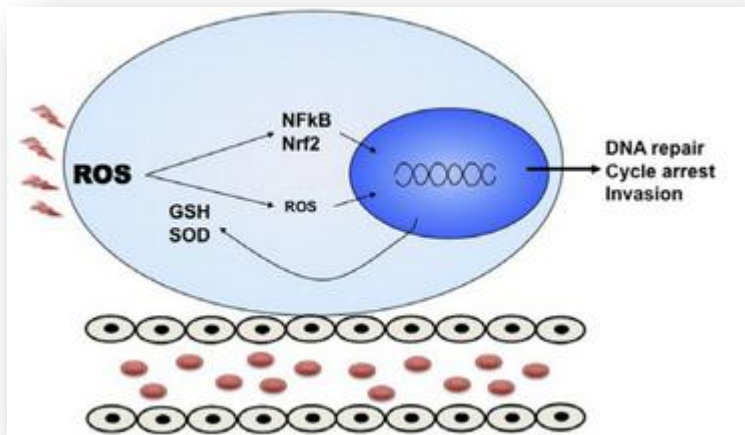
3. Aumento de la regulación de los mecanismos de control del ciclo celular.



(2)

Mecanismos de radiorresistencia.

4. Especies reactivas del oxígeno y expulsión de radicales libres.

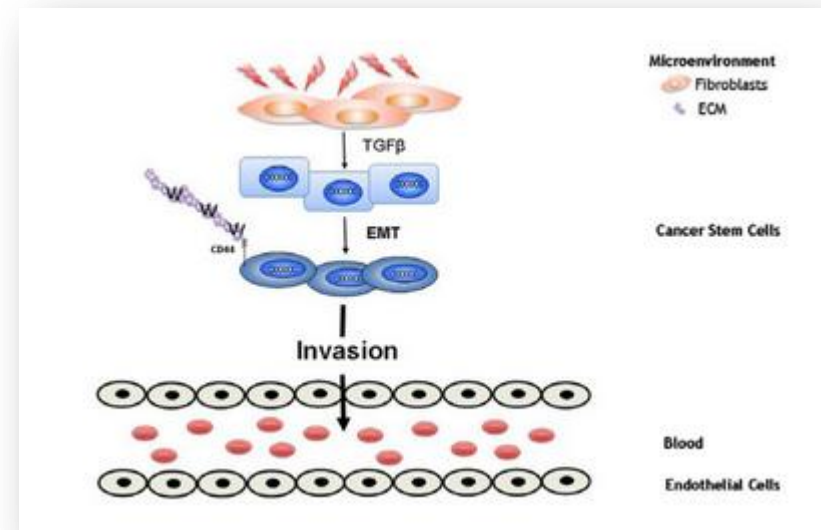


(2)

Las CSC se encuentran en los nichos perivasculares; están expuestas a oxígeno y altos niveles de especies reactivas del oxígeno.
Enzimas para la expulsión de radicales libres:
-Superóxido dismutasa (**SOD**).
-Glutación (**GSH**).

Activación de factores de transcripción que incrementan estos enzimas.

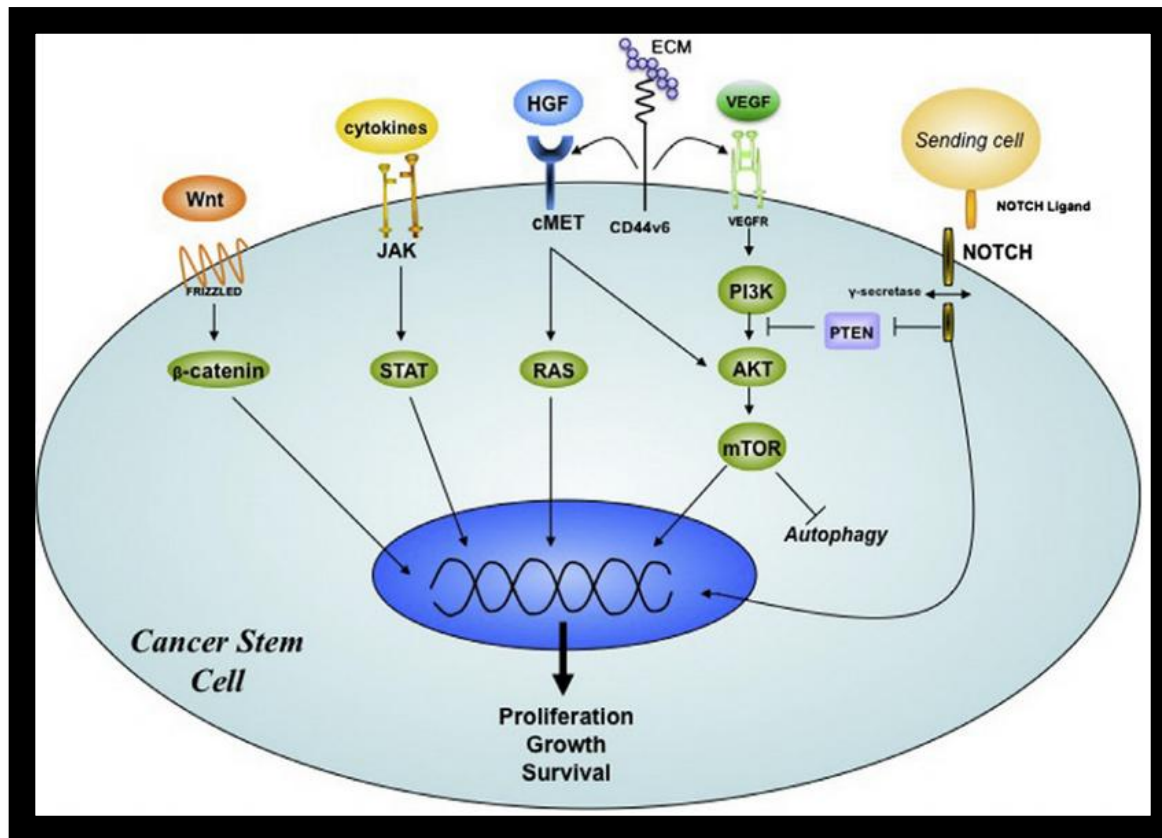
5. Interacción con el ambiente del estroma.



(2)

Cambios en la expresión génica de los fibroblastos → TGF-β → EMT

Estrategias terapéuticas.



(2)

Bibliografía.

- 1.- Yongjoon S, Su-Jae L. Radiation treatment and cancer stem cells. *Arch. Pharm. Res.* 2015;(38): 408-413.
- 2.- Moncharmont C, Levy A, Gilormini M, et al. Targeting a cornerstone of radiation resistance: Cancer stem cell. *Cancer Lett.* 2012;(322): 139-147.
- 3.- Morrison R, M. Schleicher S, Sun Y, et al. Targeting the Mechanisms of Resistance to Chemotherapy and Radiotherapy with the Cancer Stem Cell Hypothesis. *J Oncol.* 2010: (2011): 13.