



## La lucha contra las células madre resistentes al cáncer

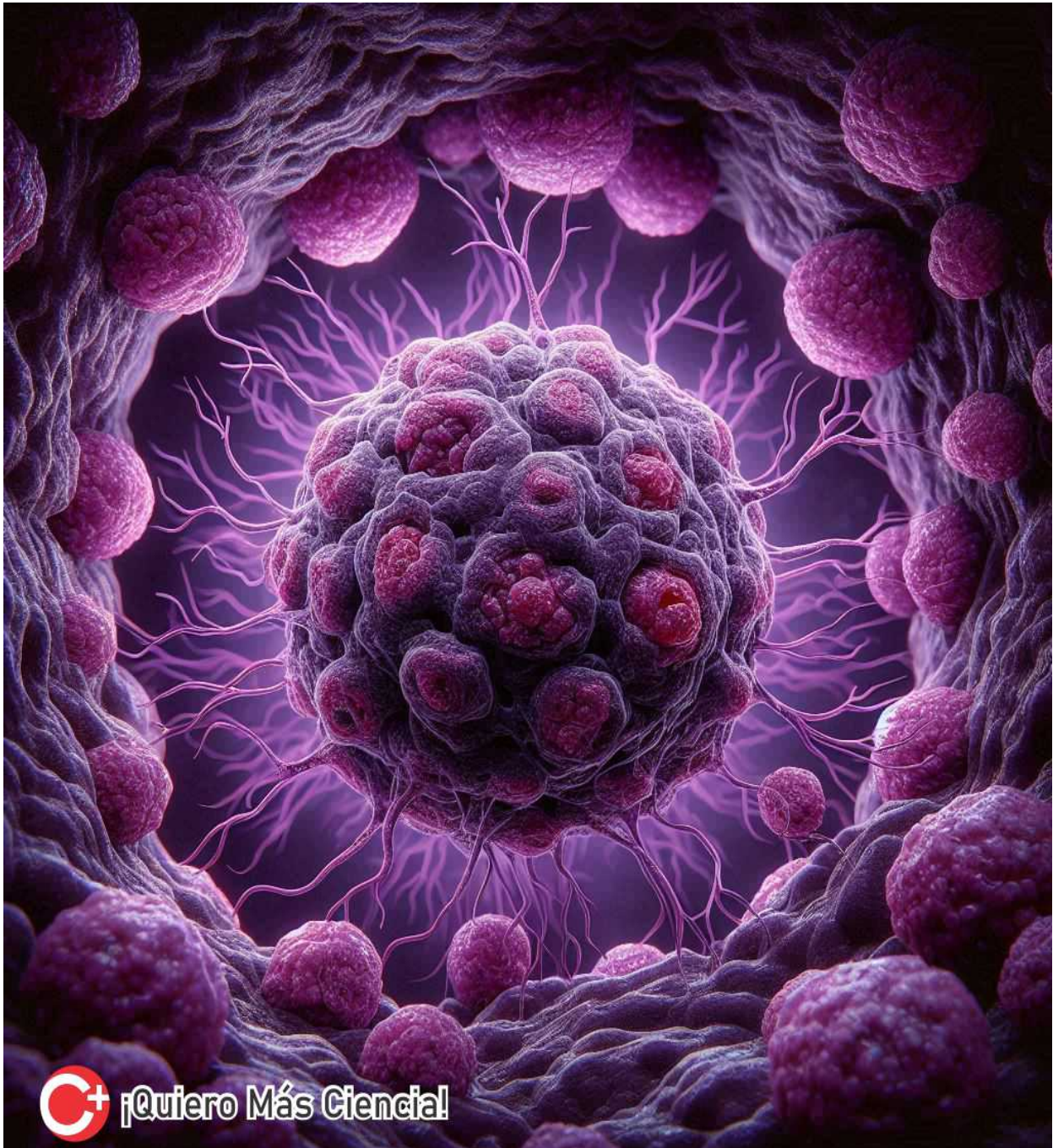
### Description

La resistencia de las células madre cancerosas complica la terapia. Estudios apuntan a reducir su resistencia.

### CONTENIDOS

## Regulación en la formación de células madre cancerosas

Las células madre cancerosas (CSC) son una subpoblación de células dentro de un tumor que poseen la capacidad de auto-renovarse y generar las diversas células que componen el cáncer. Estas células son responsables de la progresión del cáncer y su resistencia a los tratamientos convencionales. La investigación reciente de la Universidad de Oxford ha arrojado luz sobre cómo estas células se propagan y resisten la terapia.



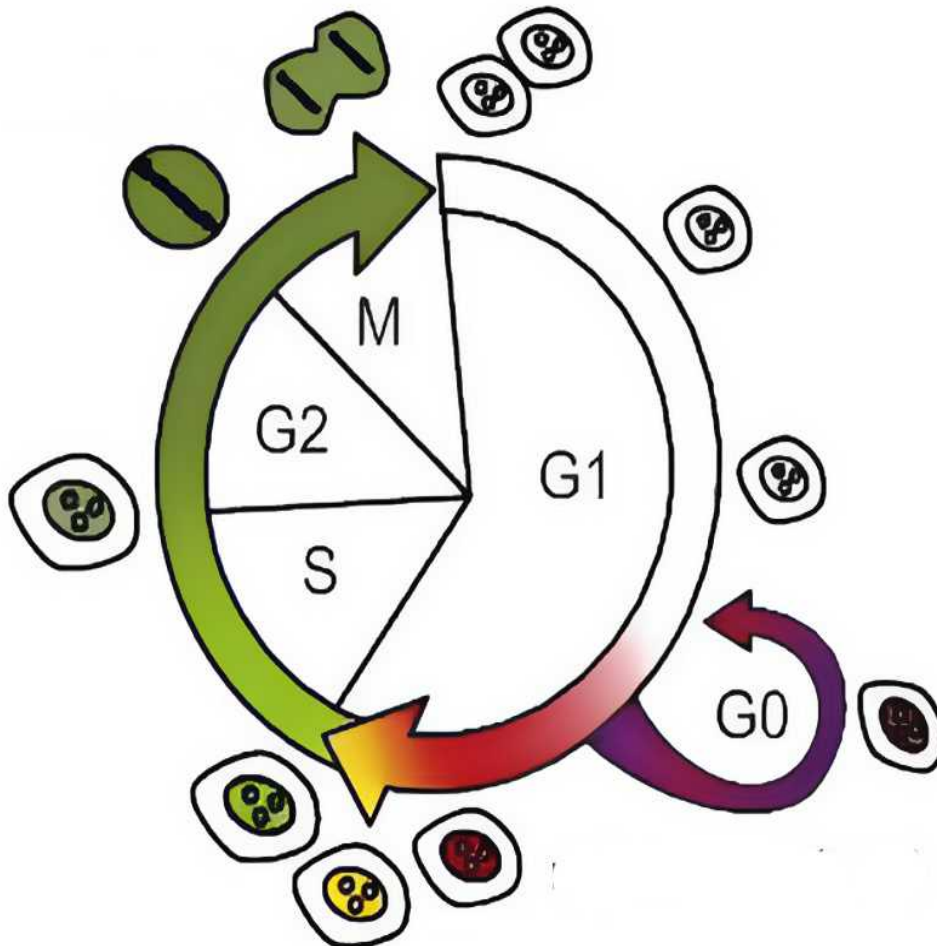
## Científicos enfrentan la resistencia de células madre cancerosas. La meta es encontrar cura efectiva.

El estudio de Oxford identificó un eje crítico que controla la formación de CSC. Las proteínas del retinoblastoma (RB) y los factores de transcripción E2F juegan un papel fundamental en la regulación de las señales que promueven la formación de CSC y su resistencia a la quimioterapia.

El eje molecular juega un papel clave en la regulación de las células madre cancerígenas y su movimiento entre la fase G0 y las demás fases del ciclo celular. Esta ruta de señalización, que incluye mecanismos paracrinos, se mantiene en equilibrio en las células normales, pero se altera cuando hay una mutación en KRAS. Los estudios indican que estas moléculas [estimulan la producción de ligandos WNT, como WNT7A y WNT7B](#), que son esenciales para la auto-renovación, la resistencia a la quimioterapia y la capacidad de invasión de las CSCs en

tipos de cáncer como el de páncreas y mama.

## Ciclo celular con resistencia y propagación del tumor



Las células madre cancerosas son una subpoblación de células dentro de un tumor que poseen la capacidad de auto-renovarse y generar la diversidad celular encontrada en el cáncer. Estas células son responsables de la progresión y la resistencia a tratamientos en varios tipos de cáncer, incluyendo el de páncreas, cerebro, mama, entre otros.

### Células Madre Resistentes al Cáncer: Mecanismos paracrinos

Los mecanismos paracrinos juegan un papel esencial en la formación de CSCs, permitiendo la comunicación entre células cancerosas y su entorno. Estos mecanismos implican la secreción de proteínas que activan vías de señalización en células.

---

vecinas, contribuyendo a la plasticidad fenotípica de las CSCs. La investigación ha utilizado técnicas proteómicas cuantitativas para identificar estas proteínas secretadas, descubriendo que la vía que contiene a la enzima GCN5 controla dichos mecanismos paracrinos en diversos tipos de cáncer, lo que abre nuevas posibilidades terapéuticas para eliminar las CSCs.

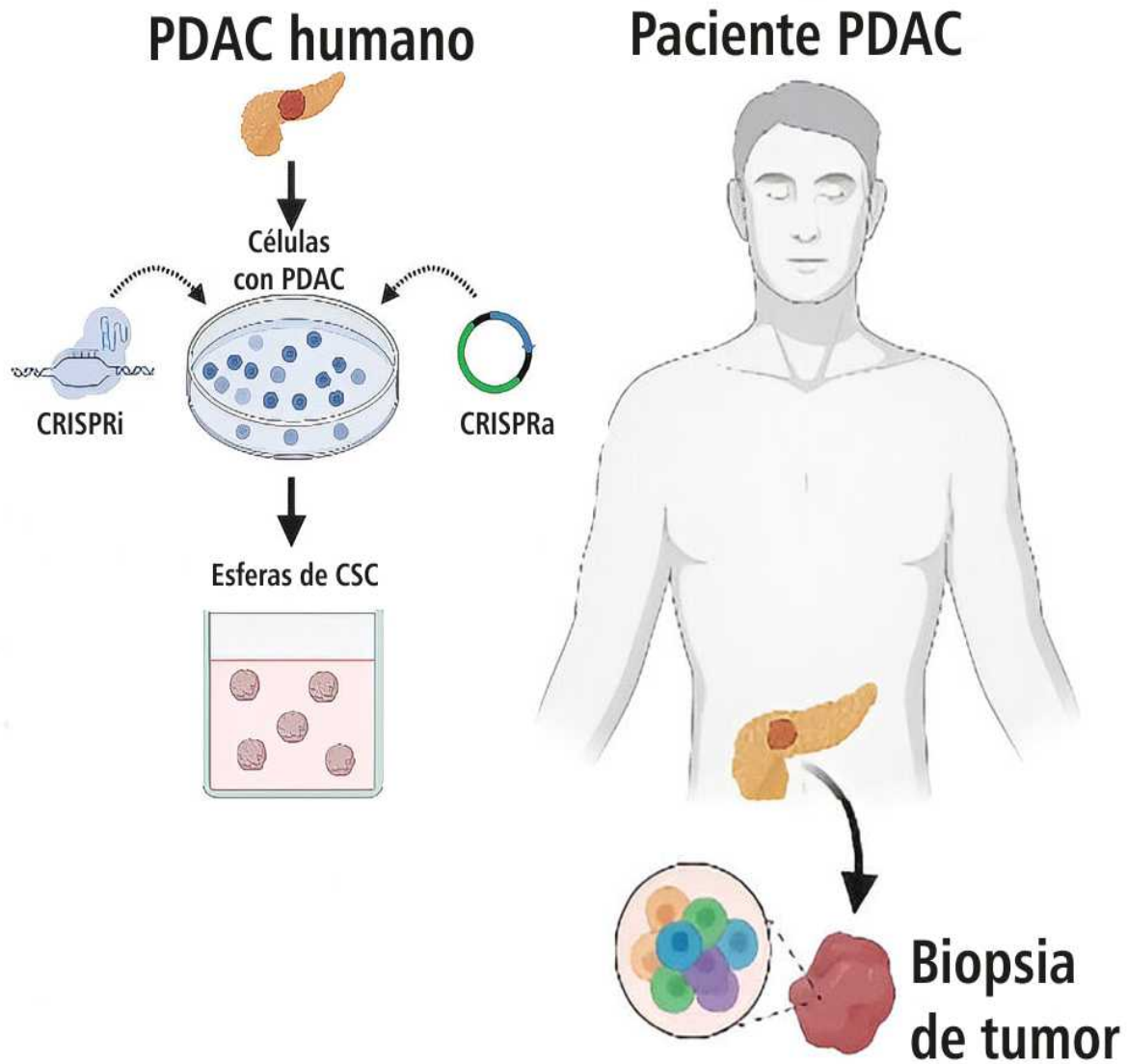
## GCN5 como regulador de las Células Madre Resistentes al Cáncer

GCN5, una enzima epigenética, ha sido identificada como un regulador clave de las CSCs. Esta enzima deposita marcas en los promotores y potenciadores de genes WNT, modulando así la expresión génica y la señalización WNT. Dado que la señalización WNT está implicada en la autorrenovación y la invasividad de las CSCs, el papel de GCN5 en la regulación de esta vía sugiere un objetivo terapéutico potencial para combatir la resistencia al tratamiento y la metástasis en cánceres como el de páncreas y mama.

Te Puede Interesar:

## E2Fs y RBs en Células Madre Resistentes al Cáncer

Los factores de transcripción de la familia E2F, que incluyen E2F1 y E2F4, desempeñan un papel crucial en la regulación de las [células madre](#) cancerosas (CSCs). Estos factores pueden activar o reprimir genes que contribuyen a las características biológicas de las CSCs, como la proliferación, la auto-renovación, la metástasis y la resistencia a fármacos. Por otro lado, las proteínas de la familia RB, como pRb y RBL2, interactúan con E2Fs para equilibrar la señalización en células ductales sanas. [Sin embargo, esta regulación se desequilibra con la mutación de KRAS, lo que lleva a una expresión alterada de ligandos WNT y afecta la formación de CSCs<sup>123</sup>.](#)



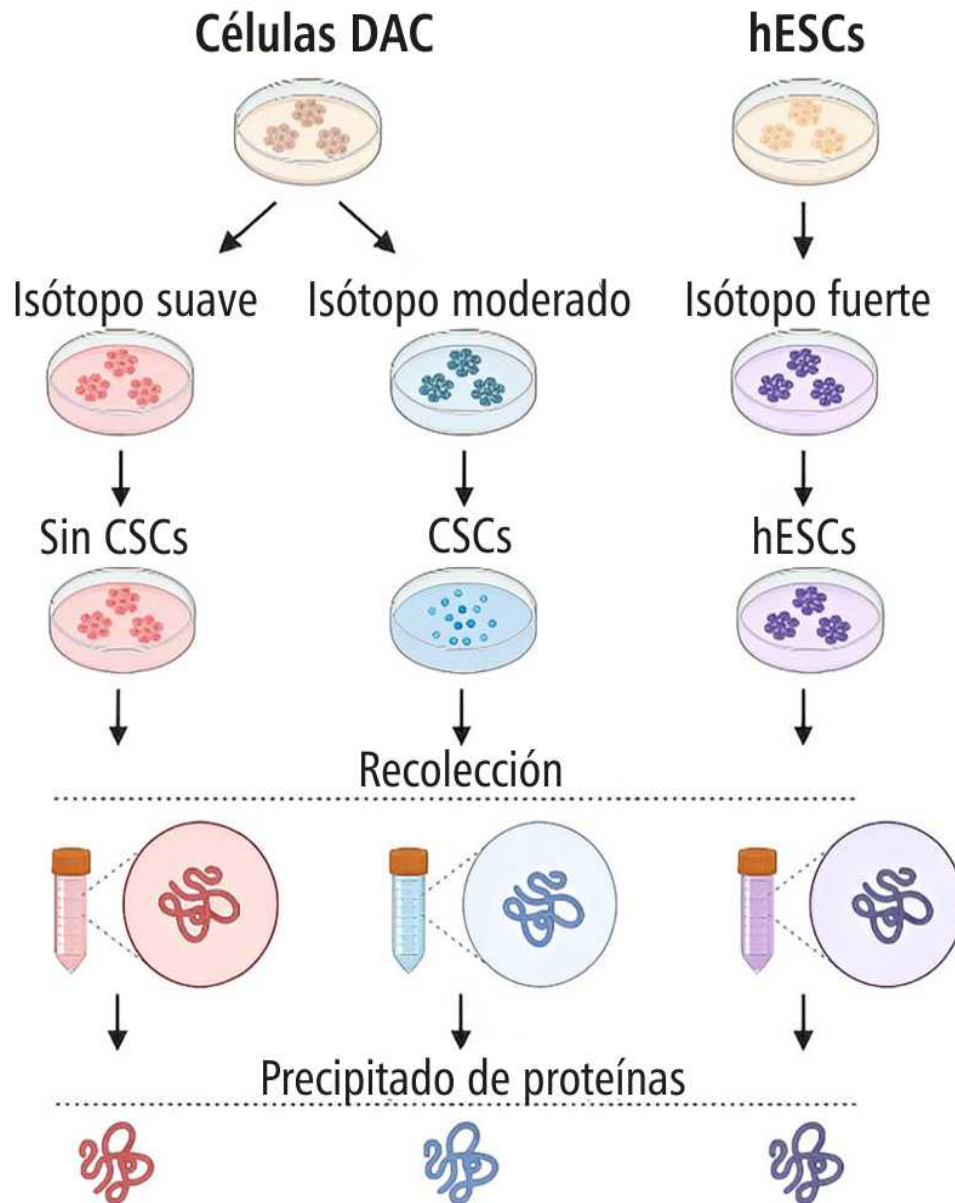
Eliminación de CRISPRi y la inducción de CRISPRa de las proteínas RB en las CSC y uso de una muestra tumoral primaria de pacientes con PDAC.

## Expresión de Ligandos WNT en Cáncer Pancreático

Las mutaciones en el [gen KRAS alteran](#) la secreción de ligandos WNT, lo que conduce a la activación anormal de la vía de señalización WNT/ $\beta$ -catenina en las CSC, aumentando su capacidad de resistir la quimioterapia y propagarse.

Los ligandos WNT, como WNT7A, WNT7B, WNT10A y WNT4, muestran niveles altos en las [células madre](#) cancerosas pancreáticas, desempeñando un rol clave en controlar su auto-renovación, resistencia a fármacos y

capacidad de invasión. La activación de la ruta WNT/ $\beta$ -catenina por estos ligandos es vital para el comienzo y desarrollo del adenocarcinoma ductal pancreático. Las células PDAC dependen fuertemente de esta señalización, lo que sugiere que bloquear la secreción de los ligandos WNT o su unión al receptor FZD podría ser una estrategia terapéutica prometedora.



Representación esquemática del diseño experimental SILAC/espectrometría de masas. El análisis de componentes principales de las muestras de secretomas revela diferencias entre los secretomas de distintos tipos celulares.

## Datos Estadísticos en Investigación del Cáncer Pancreático

---

El cáncer pancreático representa un desafío significativo en la investigación oncológica debido a su alta mortalidad y resistencia al tratamiento. Los estudios estadísticos muestran que la incidencia y las tasas de mortalidad por cáncer pancreático están aumentando. En 2020, se diagnosticaron más de 495,000 nuevos casos a nivel mundial. La supervivencia relativa a 5 años sigue siendo baja, lo que subraya la necesidad de investigaciones continuas para comprender mejor la [biología del cáncer pancreático](#) y desarrollar terapias más efectivas.

## Para seguir pensando

Entender cómo los ligandos WNT son regulados por el eje E2F-RB nos da esperanzas de nuevas terapias en la [batalla contra el cáncer](#). Estos factores tienen el poder de influir en las características de las células madre cancerígenas (CSCs), lo que indica que podrían ser blancos valiosos para crear tratamientos más potentes. Si logramos bloquear selectivamente los ligandos WNT, podríamos disminuir la versatilidad de las CSCs, frenando su habilidad de esparcirse y resistir a los tratamientos estándar. Además, descubrir que GCN5 es un regulador epigenético que añade H3K9ac a los promotores y potenciadores de WNT resalta cuáles son las alteraciones epigenéticas en el [control de genes](#) esenciales en las CSCs. Este conocimiento no solo proporciona una base para terapias dirigidas, sino que también enfatiza la necesidad de una comprensión más profunda de la biología de las CSCs y su entorno tumoral para abordar eficazmente la complejidad del cáncer.