



Aula Emilio Herrera Linares de Ciencia y Tecnología

# El cáncer: células madre y tratamiento

Juan Antonio Marchal Corrales

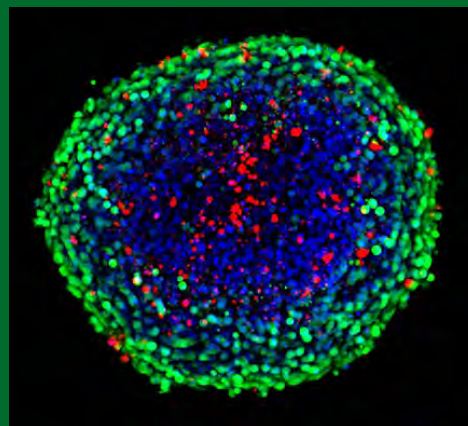
Lunes 30 de noviembre de 2015, 19:30 h

Lugar: Gabinete de Teatro

[jmarchal@ugr.es](mailto:jmarchal@ugr.es)

Palacio de la Madraza (c/Oficios 14)

Entrada libre (hasta completar aforo)



**LA MADRAZA**  
CENTRO DE CULTURA CONTEMPORÁNEA UGR

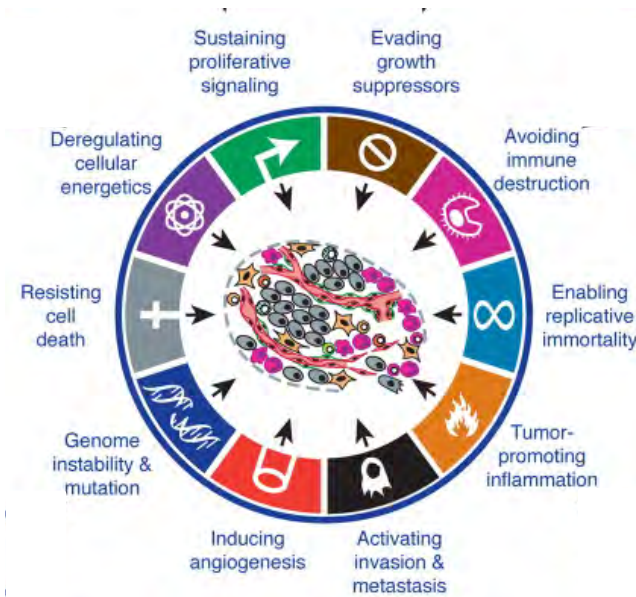
[lamadraza.ugr.es](http://lamadraza.ugr.es)  
Síguenos en redes sociales:  
facebook, twitter e instagram



- **DEFINICION**

Grupo heterogéneo de trastornos con diferentes propiedades biológicas, que se caracteriza por un **crecimiento anormal descontrolado** de las células de un tejido u órgano que se extienden más allá de sus límites normales y pueden **invadir** partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos a través del sistema linfático y sanguíneo a través de un proceso conocido como **metástasis**

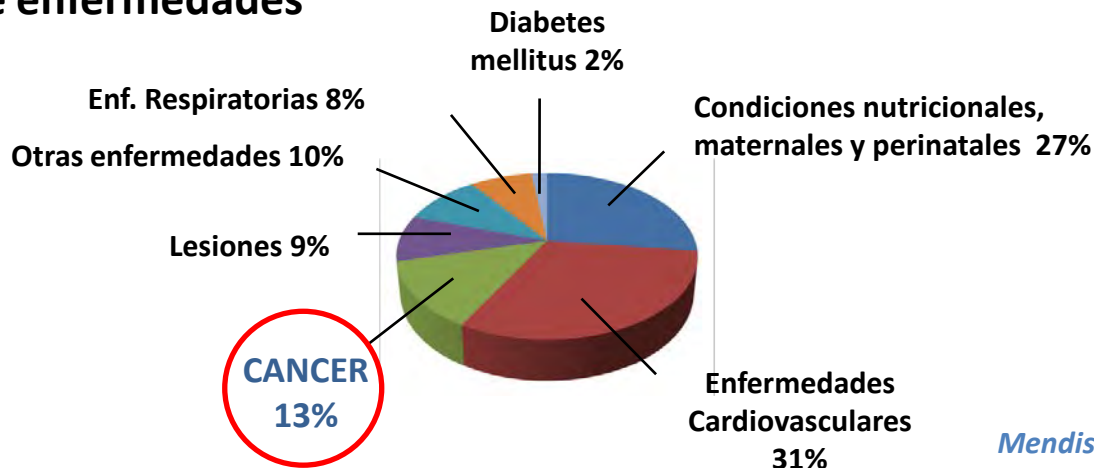
- **DISTINTIVOS DEL CÁNCER**



*Hanahan and Weinberg, 144 (5): 646–674, 2011*

# TIPOS DE CÁNCER

- Mortalidad de enfermedades

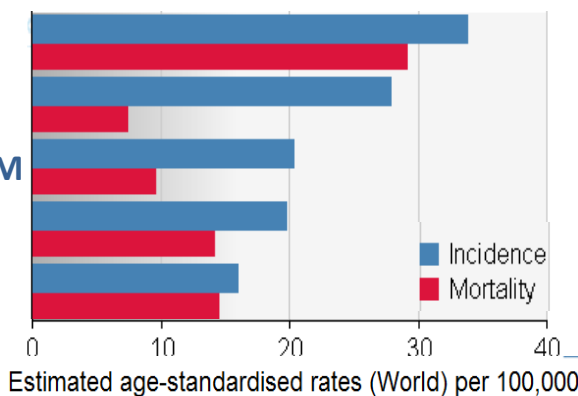


Mendis et al., 2011

- Principales tipos de cáncer

## MEN

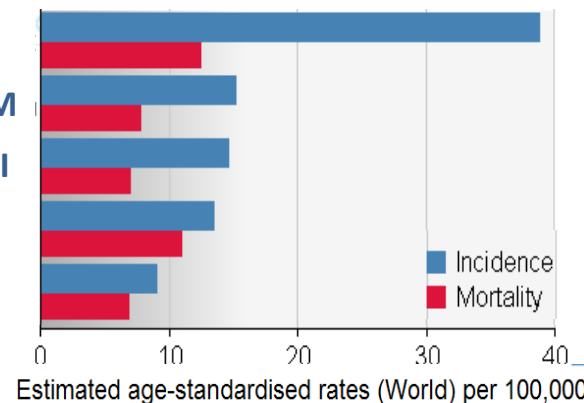
- LUNG
- PROSTATE
- COLORECTUM
- STOMACH
- LIVER



Ferlay, et al. 2008

## WOMEN

- BREAST
- COLORECTUM
- CERVIX UTERI
- LUNG
- STOMACH



# CANCER: grupo heterogéneo de trastornos

## Heterogeneidad intertumoral

- Perfil molecular
- Morfología
- Expresión de marcadores específicos
- Grado y estadio tumoral



Diferente respuesta terapéutica



Luminal-A  
Luminal-B  
HER2+  
Triple-negativo



### Inestabilidad de los microsatélites:

Alta (MSI-H)  
Baja (MSI-L)  
Estables (MSS)

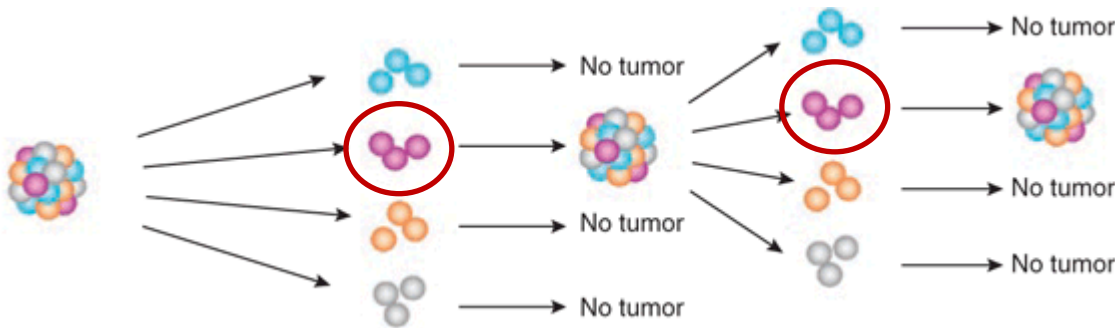
### Metilación epigenética:

Alta (HME)  
Intermedia (IME)  
Baja (LME)



Melanoma de extensión superficial (SSM)  
Melanoma léntigo maligno (LMM)  
Melanoma nodular (NM)  
Melanoma lentiginoso acral (ALM)

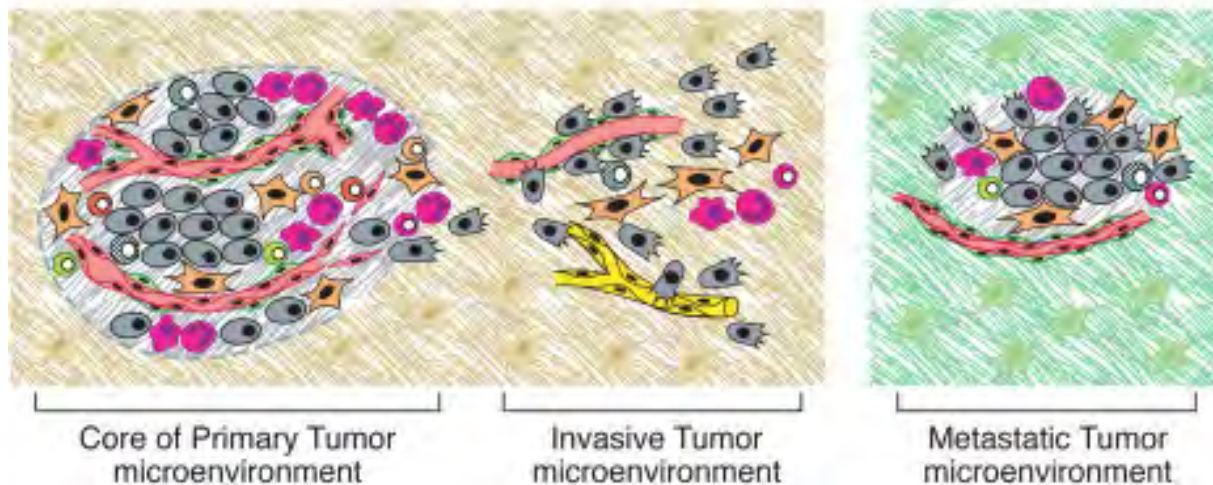
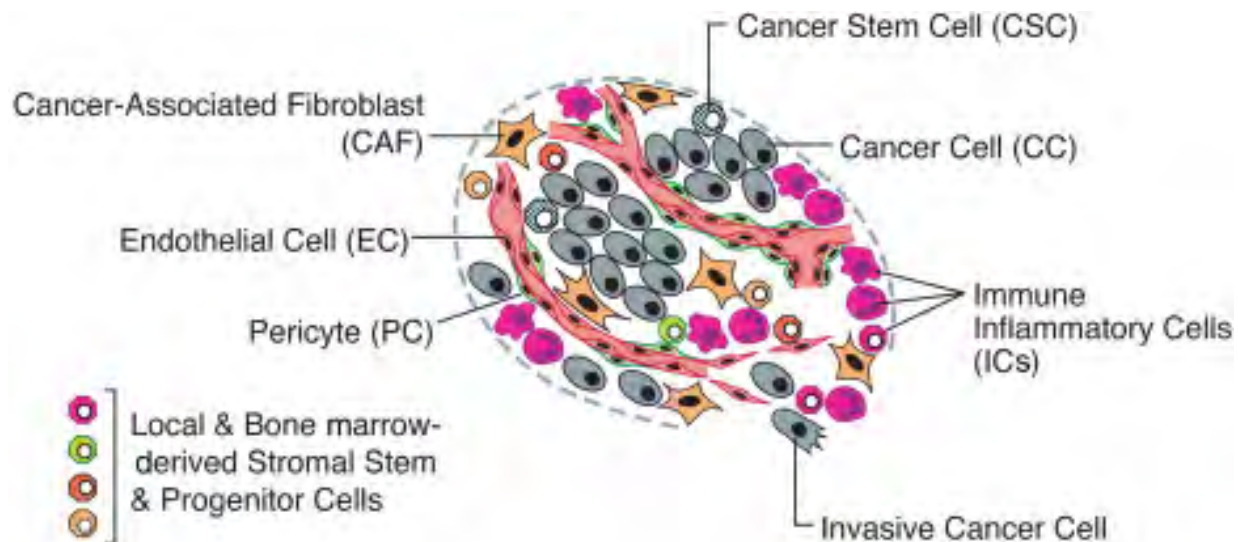
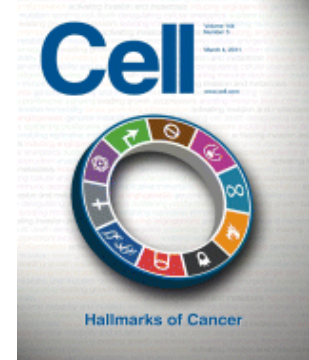
## Heterogeneidad intratumoral



## Células madre cancerígenas (CMCs)

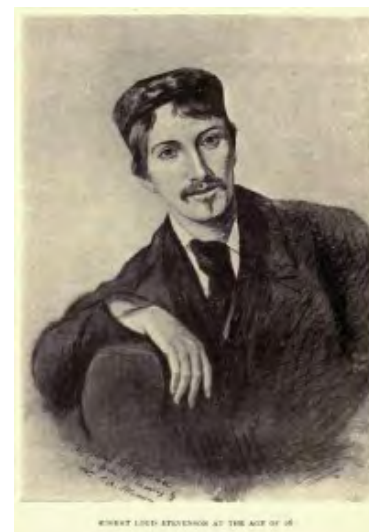
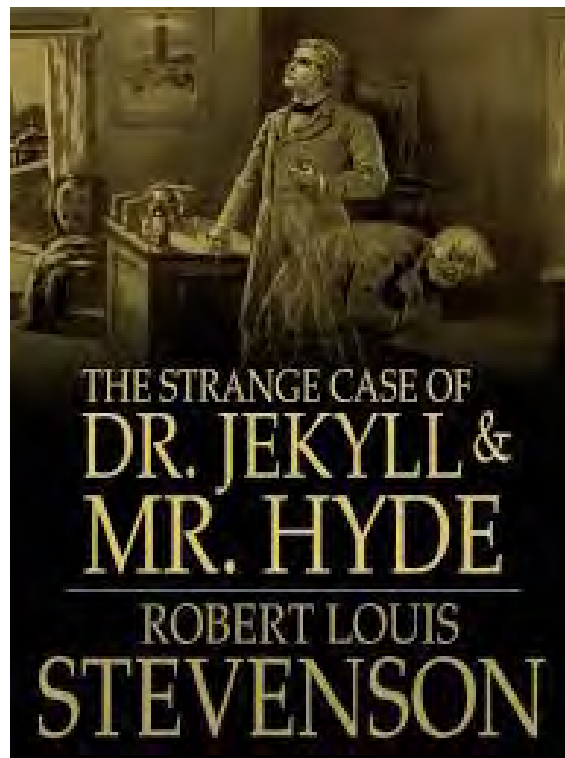
Modificado de Dick JE, *et al.*, 2009.

# CANCER



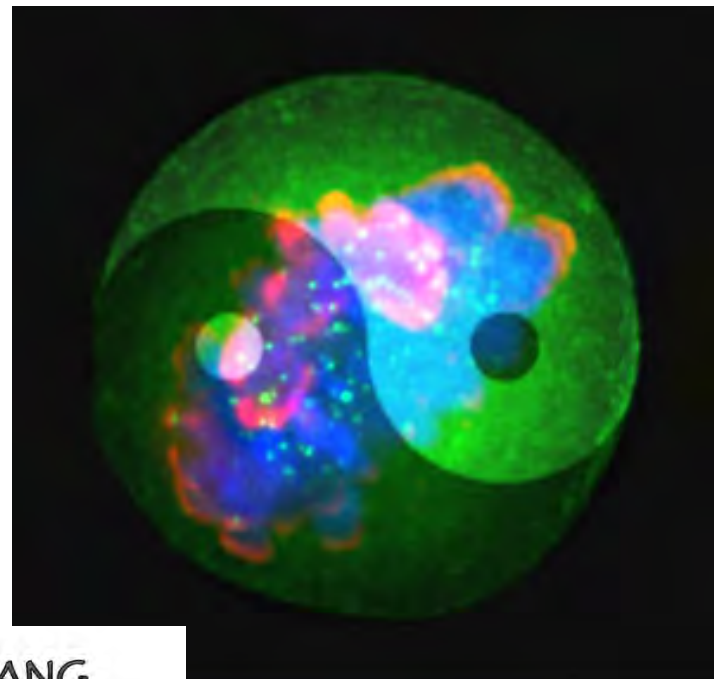
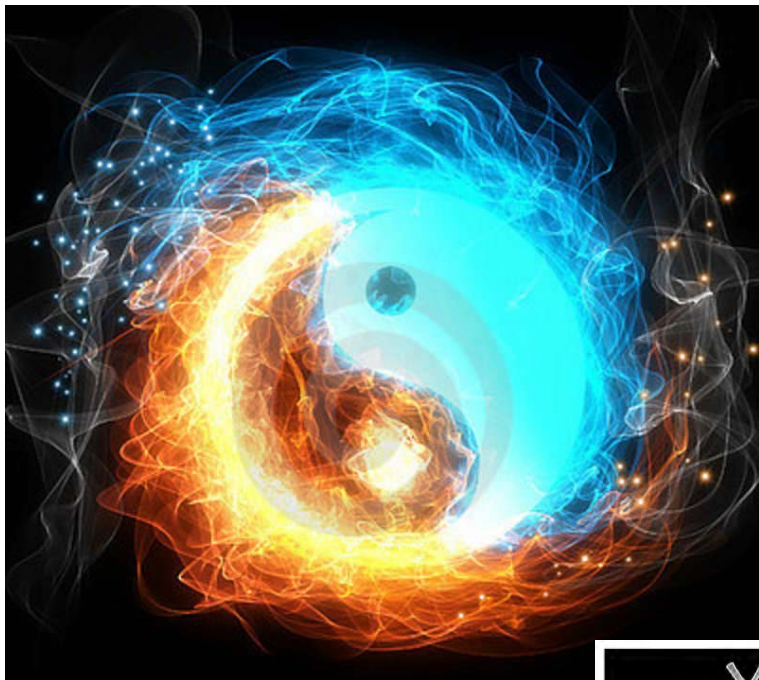
Hanahan and Weinberg, 144 (5): 646–674, 2011

# Dr. Jekyll o Mr. Hyde?



Stevenson, Robert Louis. *The Strange Case of Dr. Jekyll & Mr. Hyde*. 1st ed. Bournemouth, England: Longmans, Green and Co., 1886. Print.

# Yin o Yang ?



## YIN

FEMENINO  
PASIVO  
NOCHE  
INVIERNO  
FRESCO/FRÍO  
OSCURO  
BLANDO  
CURVO  
REDONDEADO  
HUMEDO  
TIERRA  
LUNA  
BAJO  
AMPLIO  
FLORAL  
FUERZA EXPANSIVA  
LO QUE RETROCEDE



## YANG

MASCULINO  
ACTIVO  
DÍA  
VERANO  
CALIDO/CALIENTE  
LUZ/CLARO  
DURO  
RECTO  
ANGULOSO  
SECO  
CIELO  
SOL  
ALTO  
ANGOSTO  
GEOMETRICO  
FUERZA CONTRACTIVA  
LO QUE AVANZA

## Células Madre normales

---

Células raras dentro de órganos con la capacidad de **auto-renovarse** y dar lugar a **todos los tipos de células** en el órgano para impulsar la **organogénesis**

## Células Madre Cancerígenas (CSCs o CMCs)

---

Células raras dentro de los tumores con la capacidad de **auto-renovarse** y dar lugar a la **población de células tumorales fenotípicamente diversa** para conducir la **tumorigénesis**



# Propiedades compartidas por las células madre normales y células madre cancerígenas

- **División asimétrica:**

- **Auto-renovación**

- Las células madre normales específicas de un tejido deben auto-renovarse durante toda la vida para mantener órganos específicos
- Las células madre cancerígenas deben auto-renovarse para mantener el crecimiento del tumor

- **Diferenciación en diversos tipos de células fenotípicamente maduros**

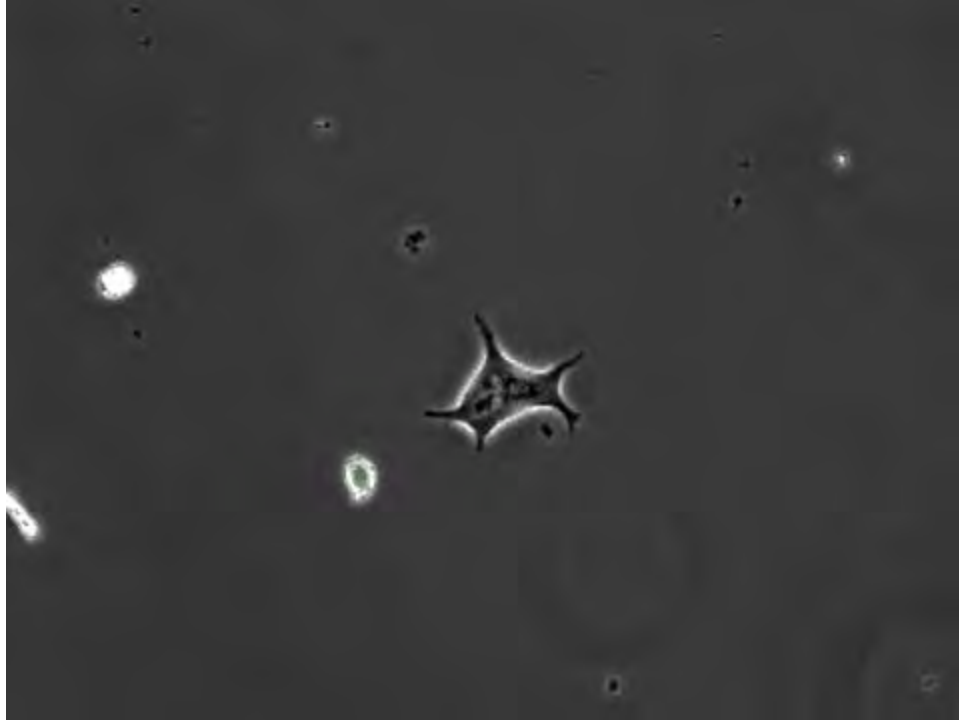
- Dar lugar a una población heterogénea de células que componen el órgano o el tumor pero que **carecen de** la capacidad para la **proliferación ilimitada** (disposición jerárquica de las células)

- **Regulada por vías moleculares similares**

- Las vías que regulan la auto-renovación de las células madre normales están desreguladas en las células madre del cáncer







# CÉLULAS MADRE NORMALES VS CÉLULAS MADRE CANCERÍGENAS

## STEM CELLS

## CANCER STEM CELLS

**EXPRESIÓN DE  
GENES DE  
PLURIPOTENCIA**

*Leung et al. PLoS One, 2010*

Auto-renovación

Capacidad de diferenciación

Estado quiescente

Alta actividad enzimática ALDH

Alta expresión de proteínas ABC

Capacidad activa de reparación del ADN

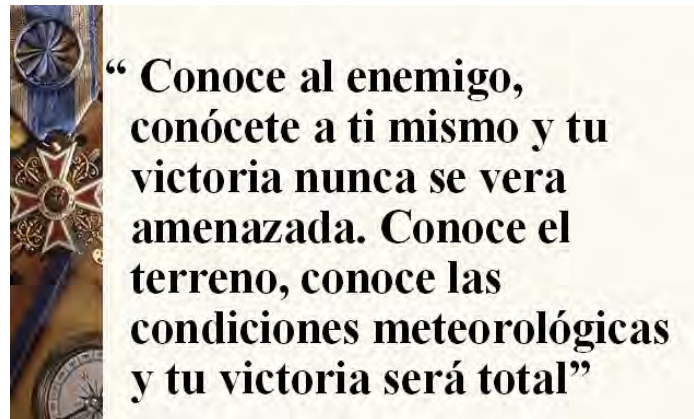
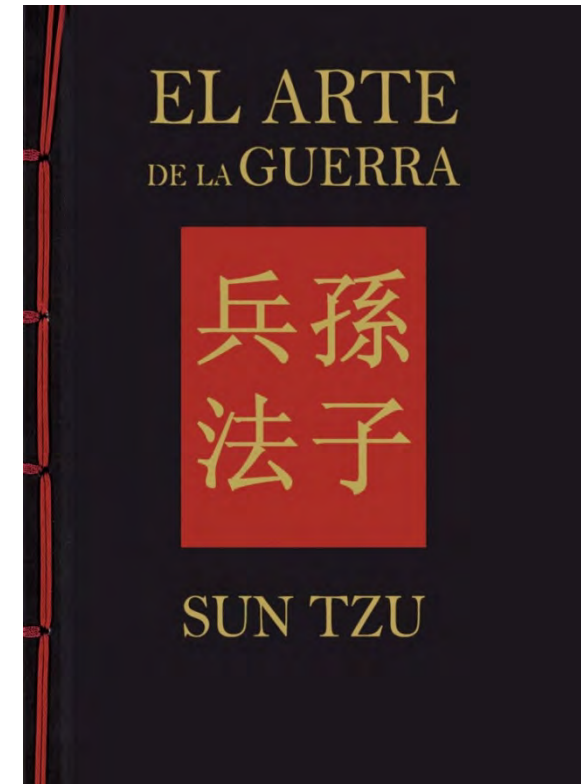
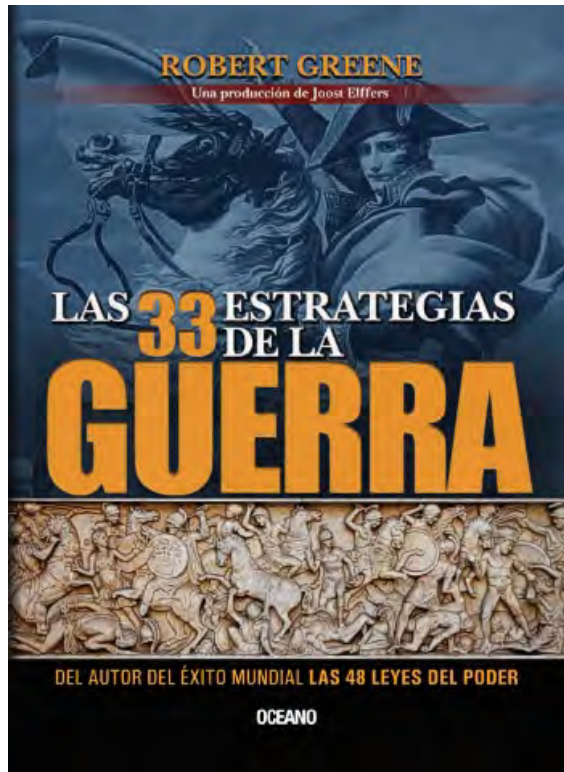
**SUBPOBLACIÓN  
EN LOS  
TUMORES QUE  
TIENEN  
CAPACIDAD DE  
INICIAR EL  
TUMOR**

*Takaishi et al. Stem Cells, 2009*

**QUIMIO Y RADIO  
RESISTENCIA  
RECURRENCIA**

**ACUMULACIÓN  
DE MUTACIONES**

*Shibata et al. Breast Dis, 2010*



## Modelos de heterogenicidad tumoral

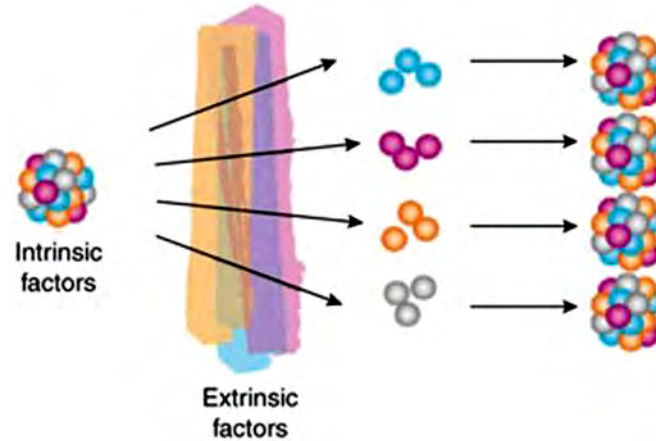
---

1. **Todas las células** tumorales son potenciales CMCs, pero tienen una baja probabilidad de proliferación (**MODELO ESTOCÁSTICO**)
2. **Sólo un pequeño subconjunto** definible de las células de un tumor son CMCs, que tienen la capacidad de proliferar indefinidamente (**MODELO JERÁRQUICO**)

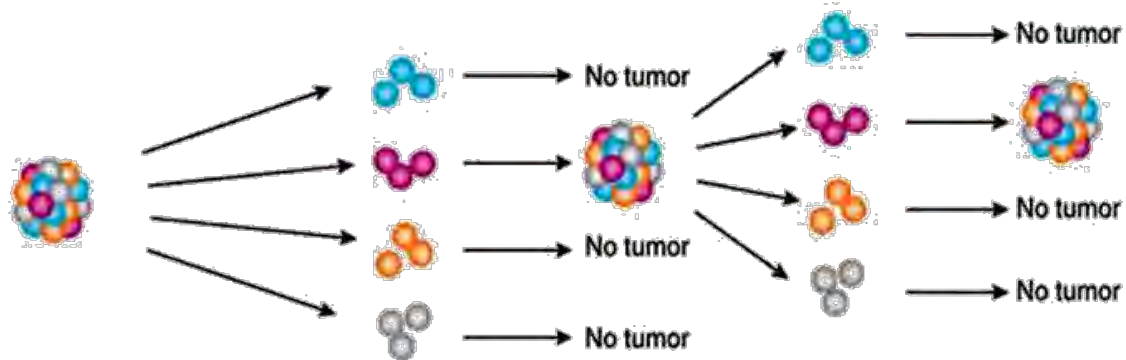
# Conociendo a las CMCs

- HETEROGENICIDAD INTRATUMORAL

## MODELO ESTOCÁSTICO



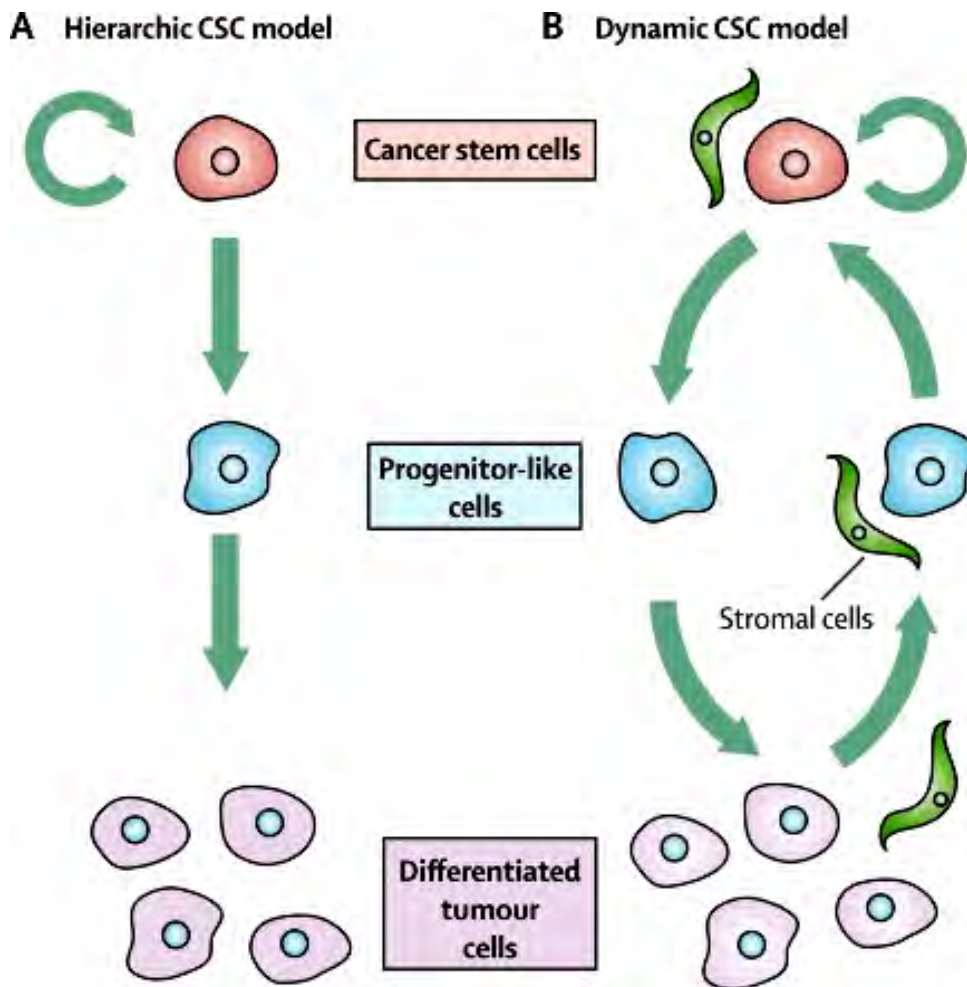
## MODELO JERÁRGICO o DE LAS CMCs



*Modificado de Dick, 2009*

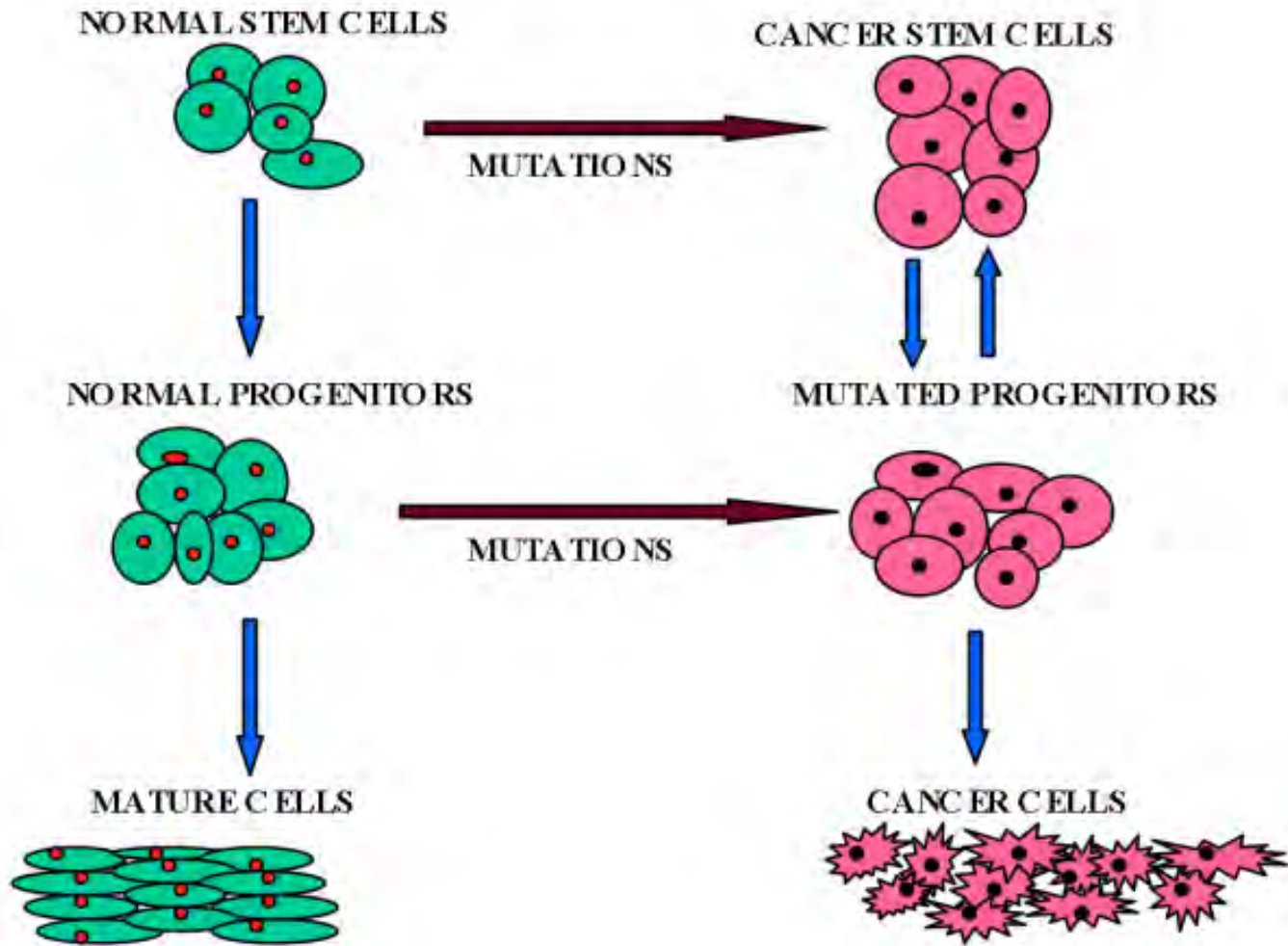
# Conociendo a las CMCs

3. Las CSCs son dependientes de las señales que provienen del microambiente que rodea al tumor (**MODELO DINÁMICO**)





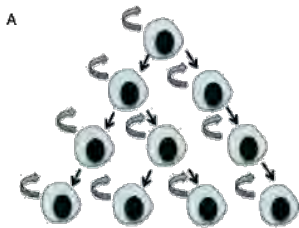
# Conociendo a las CMCs



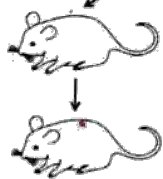
# Conociendo a las CMCs

Sólo una pequeña proporción de células es capaz de iniciar el tumor

Modelos tradicionales del cáncer

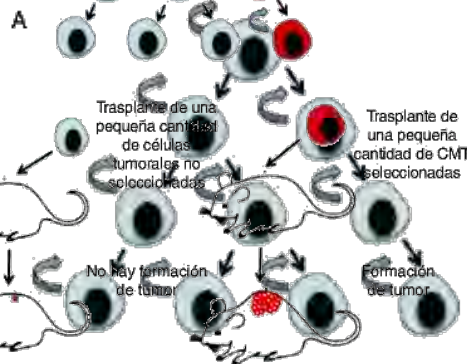
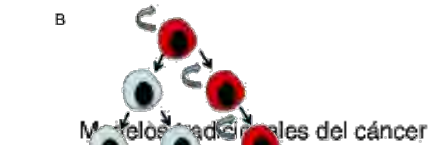


Trasplante de una pequeña cantidad de células tumorales



No hay formación de tumor

Hipótesis de las CMT



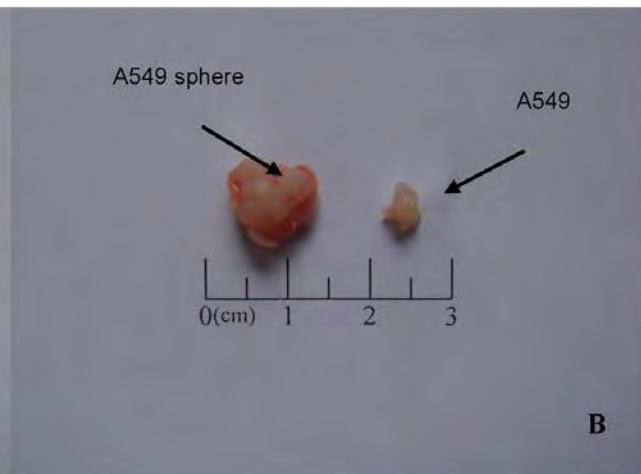
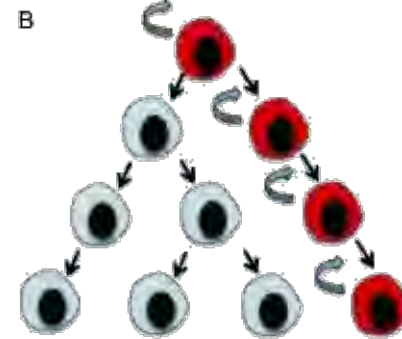
Trasplante de una pequeña cantidad de células tumorales no seleccionadas

No hay formación de tumor

Trasplante de una pequeña cantidad de CMT seleccionadas

Formación de tumor

Hipótesis de las CMT

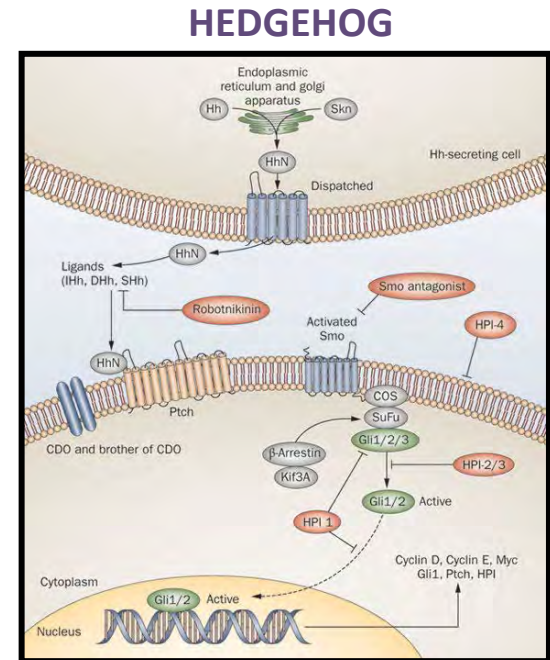
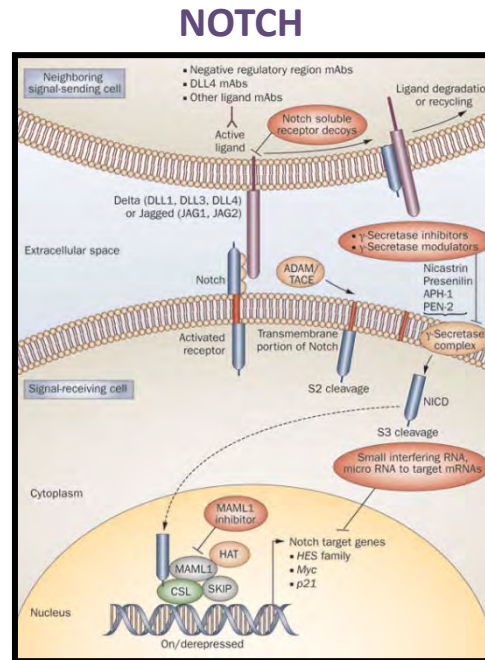
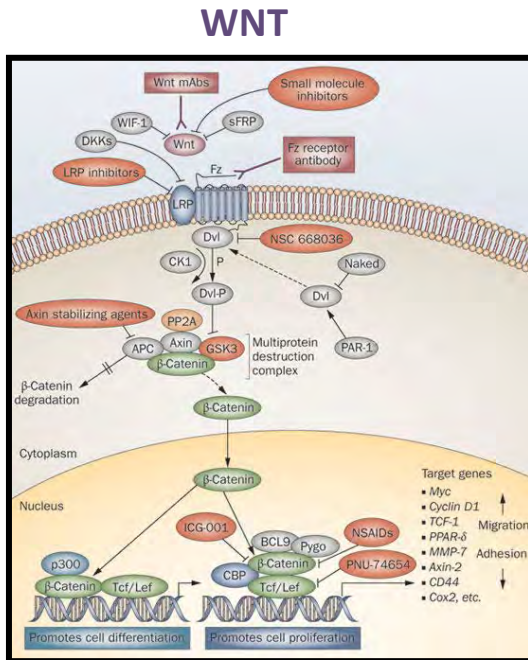


ante de  
pequeña  
de CMT  
onadas

ción  
tor

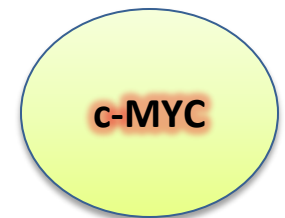
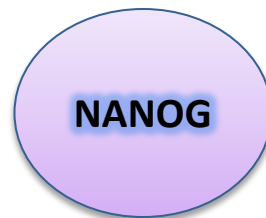
## AUTORENOVACIÓN Y PLURIPOTENCIA

### • ACTIVACIÓN DE RUTAS MOLECULARES



Takebe et al., 2011

### • EXPRESIÓN DE GENES DE CÉLULAS MADRE (pluripotentes)



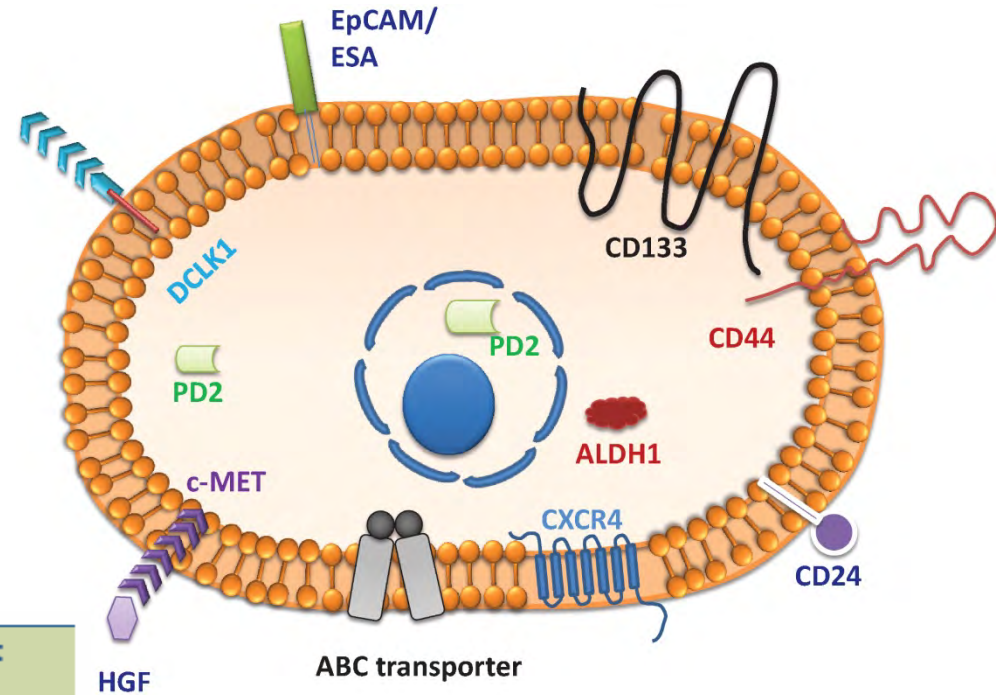
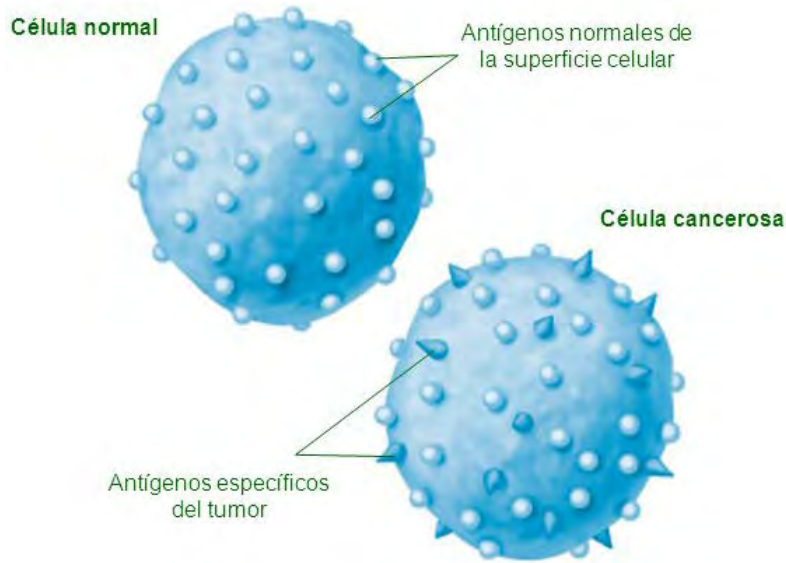
# Conociendo a las CMCs

Rutas envueltas en auto-renovación que están alteradas en cáncer

	Stem/progenitor cell self-renewal			Tumorigenesis	
	Haematopoietic	Epidermal	Gut	Colon carcinoma	
				Epidermal tumours	
	Haematopoietic	Neural	Germ line	Medulloblastoma	
				Basal cell carcinoma	
	Haematopoietic	Neural	Germ line	Leukaemia	
				Mammary tumours	

# Conociendo a las CMCs

## Marcadores de las CMCs



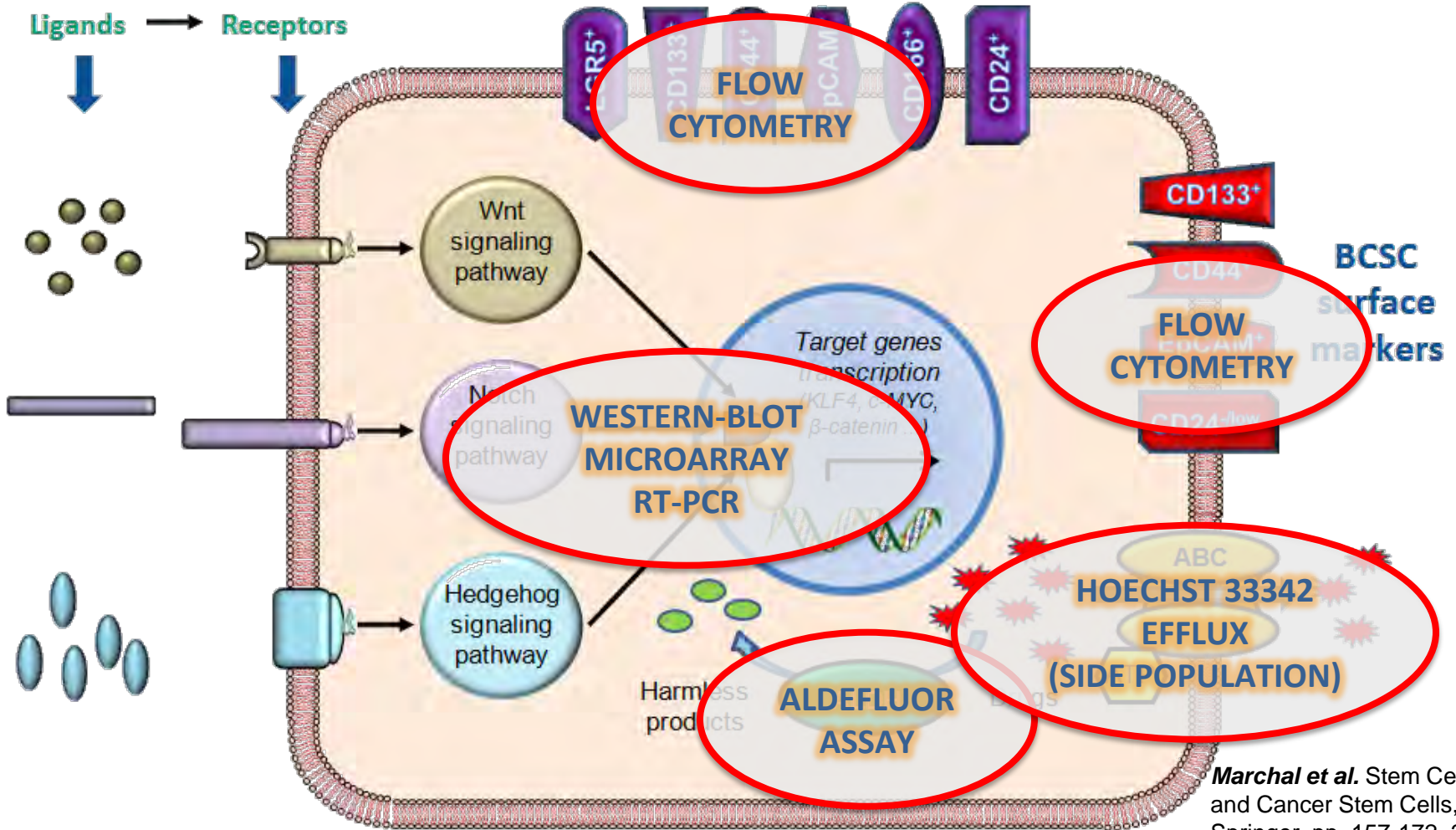
**Table 1 Cell Surface Phenotypes of Cancer Stem Cells in Different Tumor Types**

Tumor Type	Cell Surface Marker on the CSC
Leukemia[18]	CD34+, CD38-, HLA-DR-, CD71-, CD90-, CD117-, CD123+
Breast[7]	ESA+CD44+CD24-/(low)
Brain[19, 20]	CD133+, CD49f+, CD90+
Lung[21,22]	CD133+, ABCG2(high)
Colon[10,23,24]	CD133+, CD44+, CD166+, EpCAM+, CD24+
Pancreatic[25,26]	CD133+, CD44+, EpCAM+, CD24+
Melanoma[11]	CD20+

ABCG2 = ATP-binding cassette subfamily G member 2; CSC = cancer stem cell; EpCAM = epithelial cell adhesion molecule; ESA = epithelial-specific antigen.

# Conociendo a las CMCs

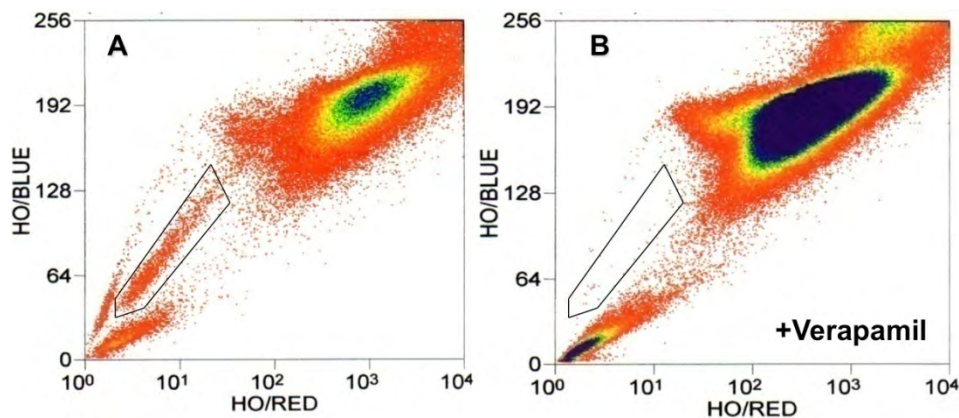
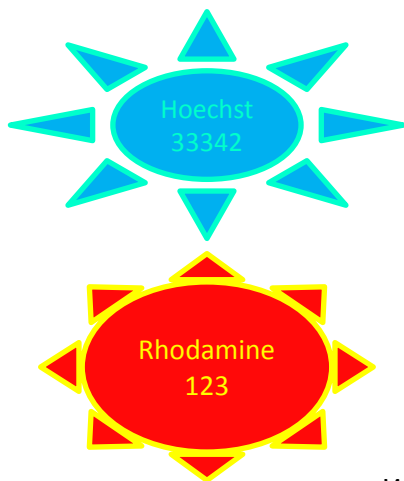
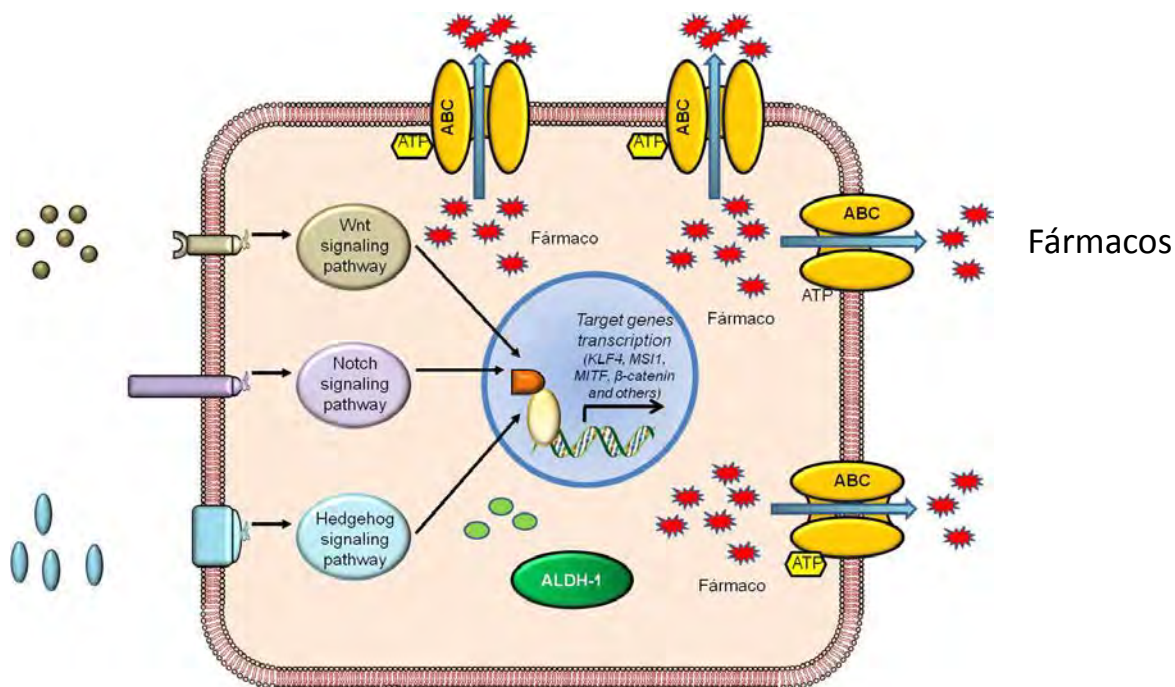
## CCSC surface markers



*Marchal et al.* Stem Cells and Cancer Stem Cells, Springer, pp. 157-172, 2012

# Conociendo a las CMCs

## Quimio-resistencia



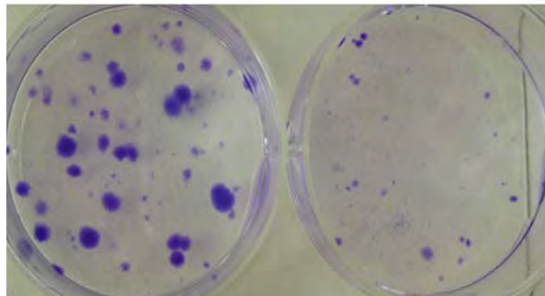
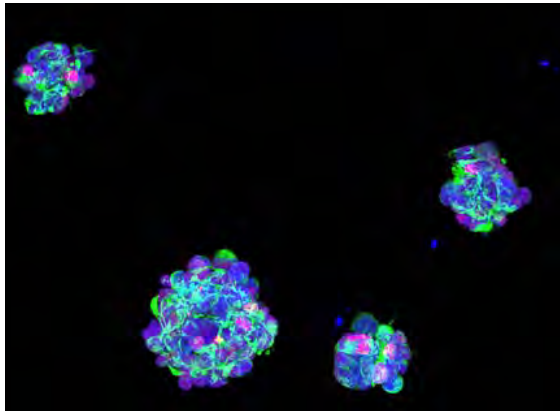
# Conociendo a las CMCs

## Características funcionales

- **ENSAYOS IN VITRO**

- **FORMACIÓN DE ESFERAS**

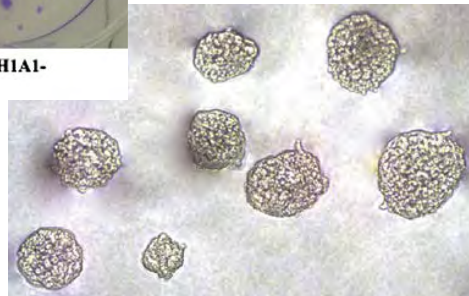
Cultivo sin suero y sin adhesión



ALDH1A1+

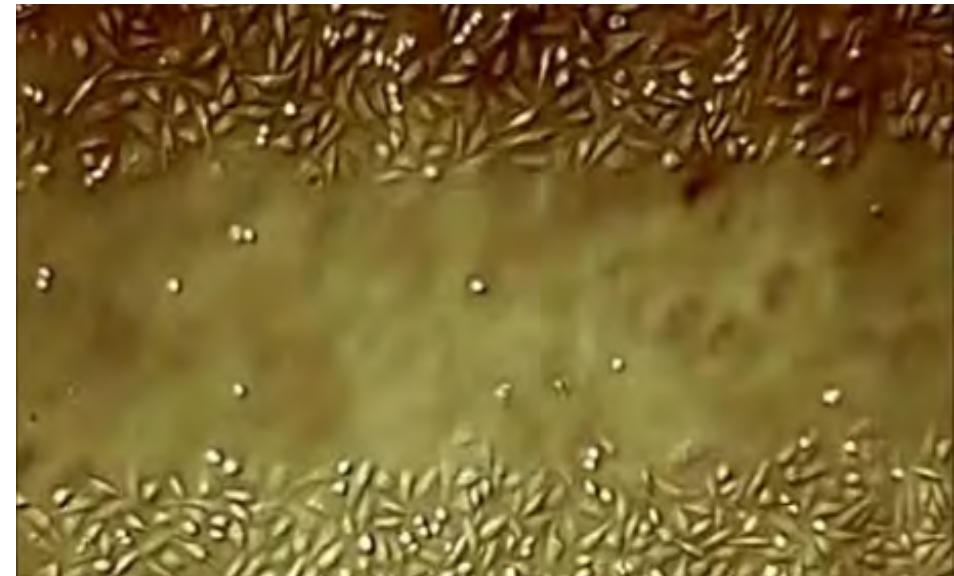
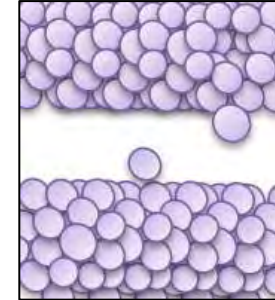
ALDH1A1-

PC-3 cancer cells



- **MIGRACIÓN E INVASIÓN**

Ensayo de curación de  
heridas



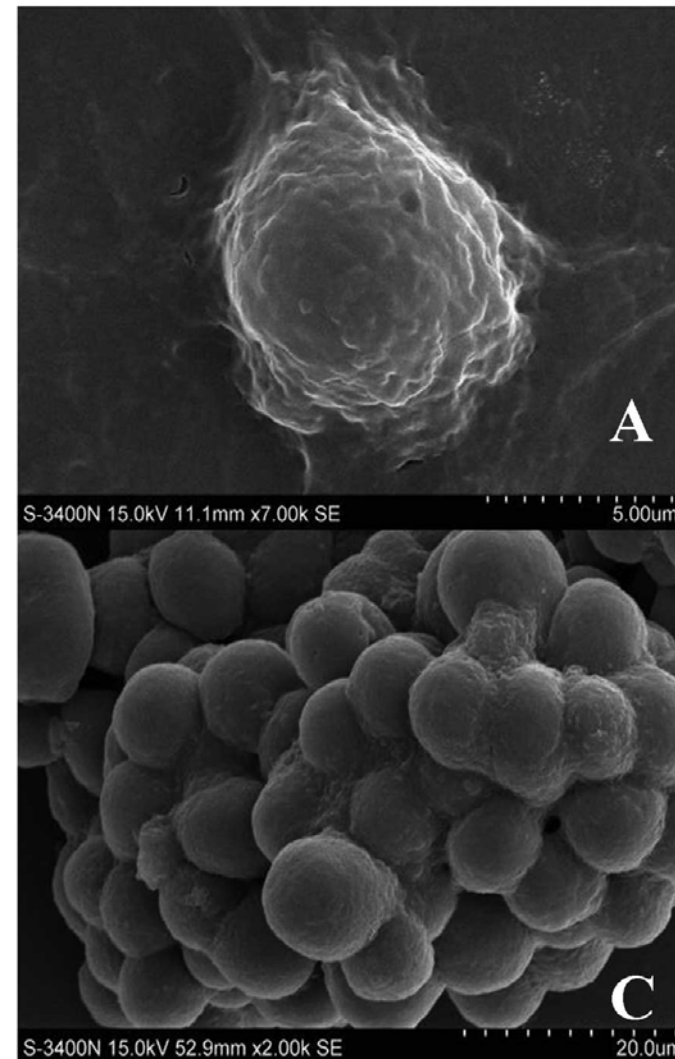




## Características funcionales

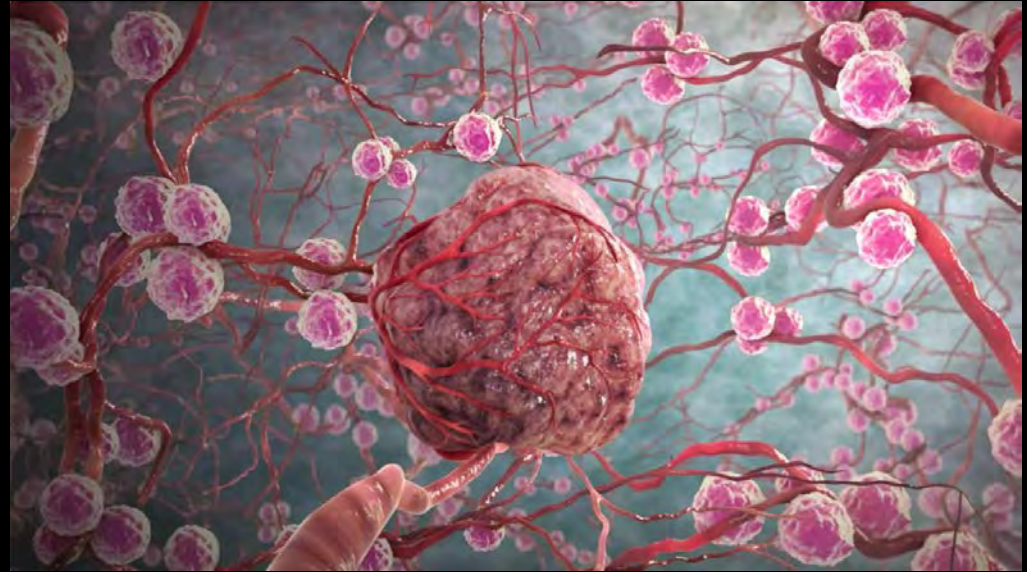
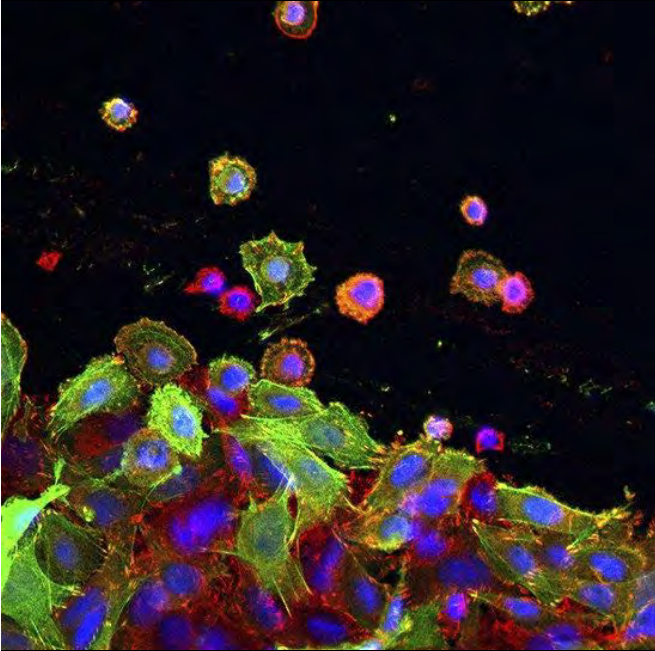
- **ENSAYOS IN VIVO**

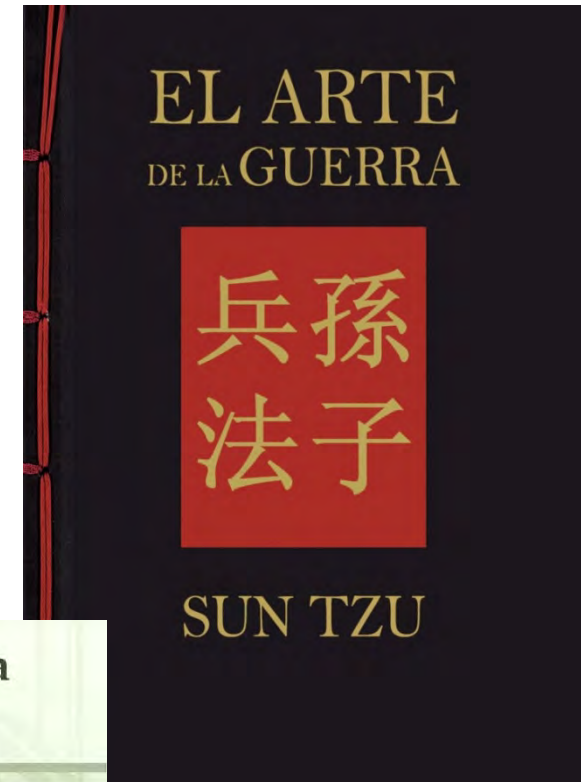
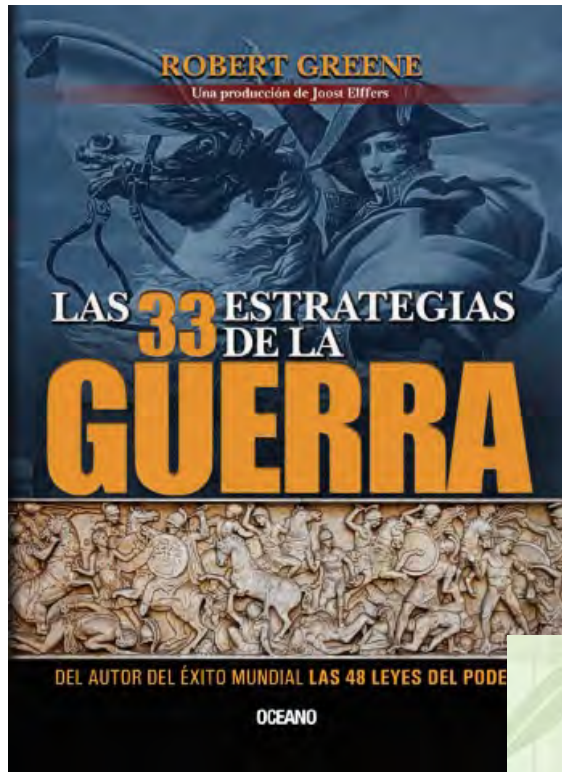
Capacidad iniciadora de tumores (100 células)



# Conociendo a las CMCs

## Metástasis



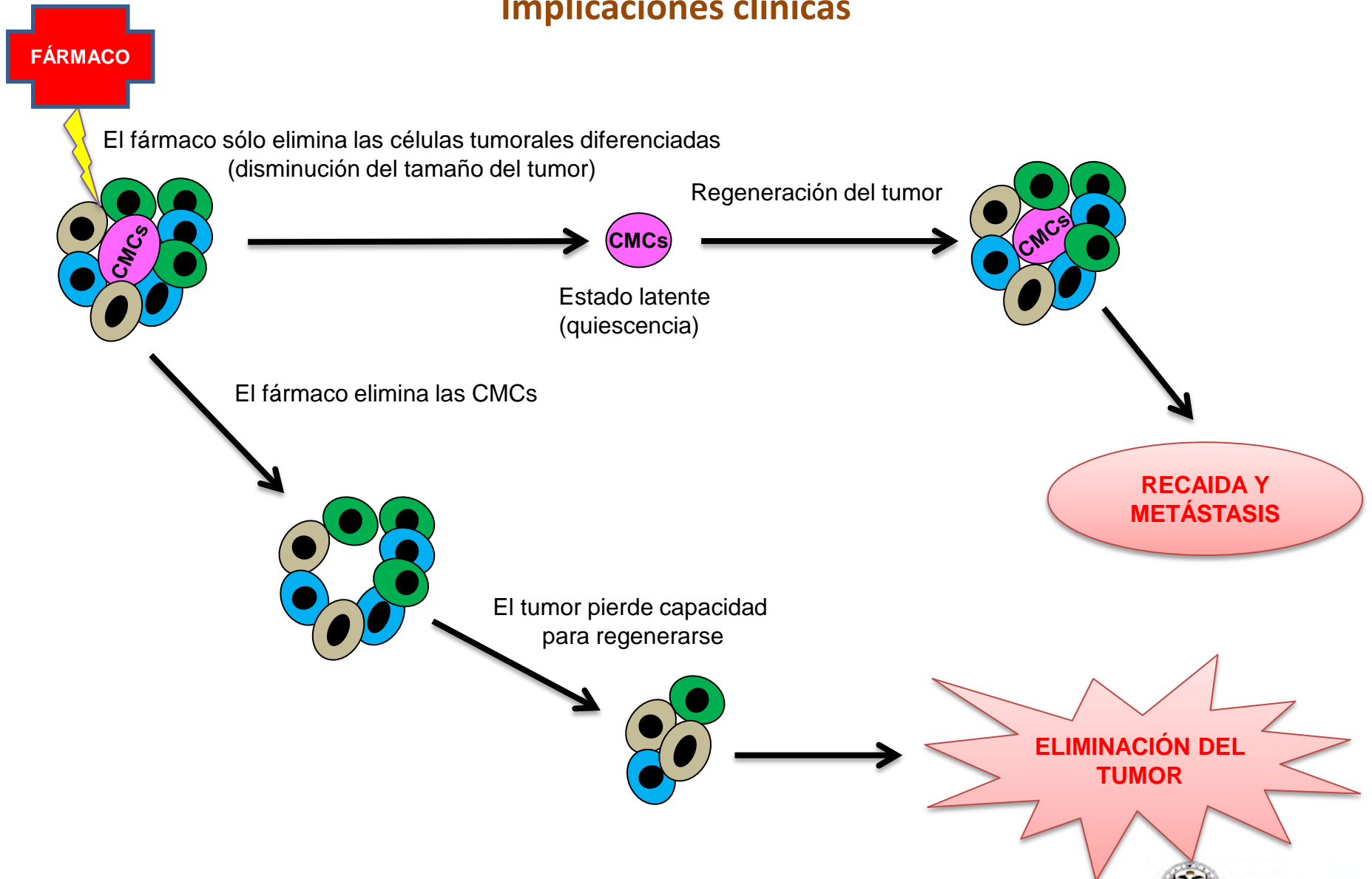


## 17. Derrótalos minuciosamente: La estrategia de divide y vencerás.

- Nunca te dejes intimidar por la apariencia de tu enemigo. Examina en cambio las partes que componen al todo. Separando las partes, sembrando disensión y división, podrás derribar hasta al contrincante más formidable. Frente a contratiempos o enemigos, divide un gran problema en pequeñas partes eminentemente derrotables.

# CMCs: la batalla

## Implicaciones clínicas



# CMCs: la batalla

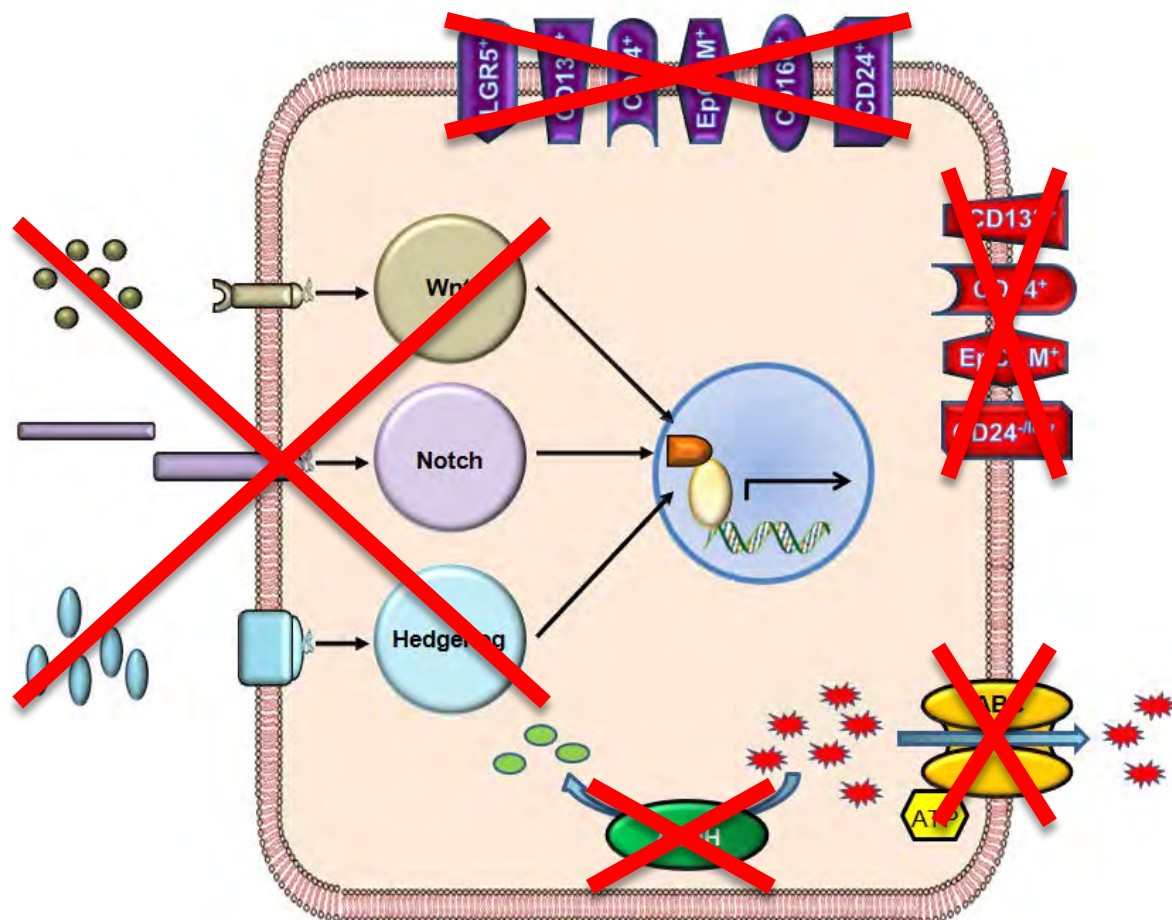
## Implicaciones clínicas

### • RELEVANCIA CLÍNICA

#### PRESENCIA DE CMCs EN PACIENTES

- Peor pronóstico
- ↑ Riesgo de metástasis
- ↑ Riesgo de recaída
- Quimio / Radioresistencia

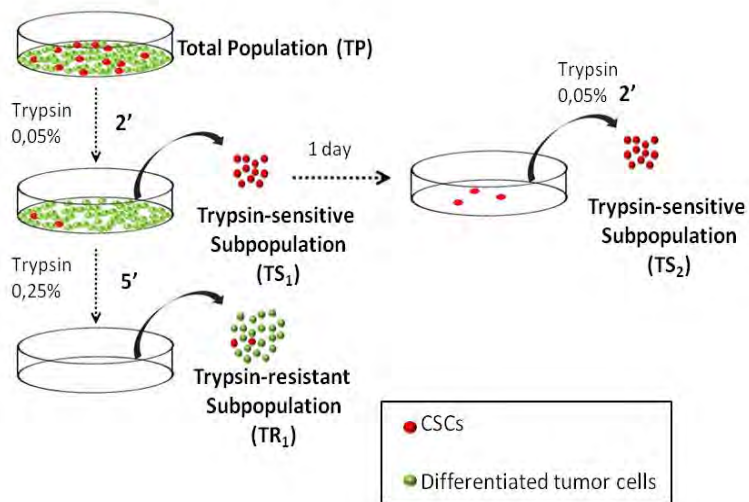
### • ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS



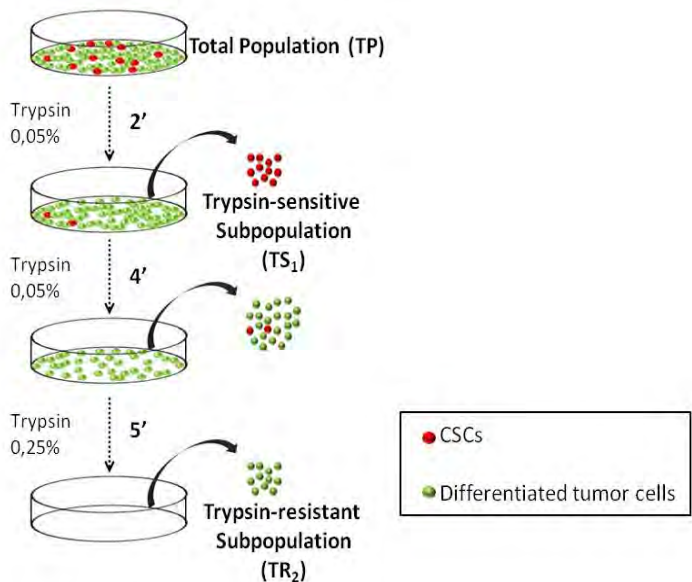


## Aislamiento

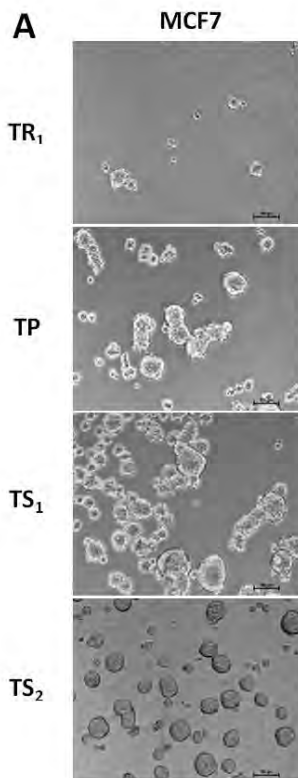
A



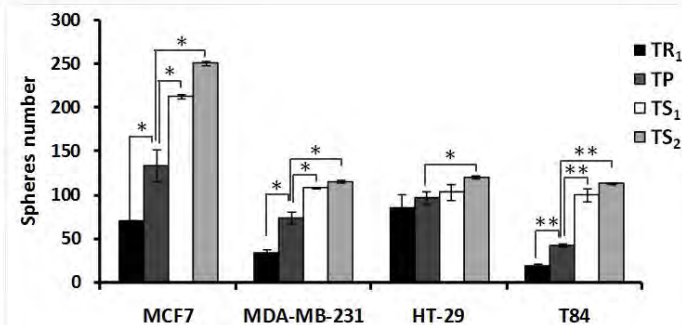
B



A



B

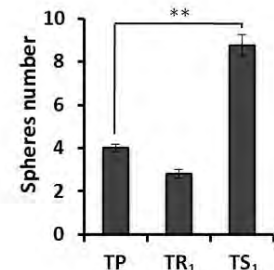
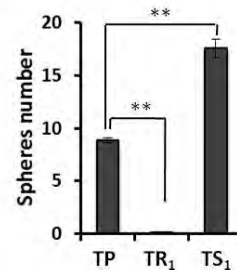


C

Cáncer de mama Cáncer de colon

MDA-MB-231

T84



D

Cáncer de mama

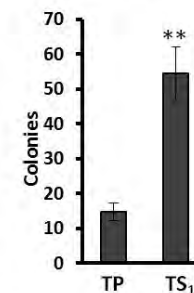
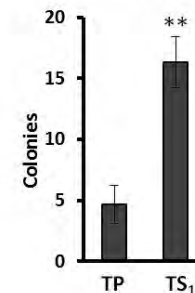
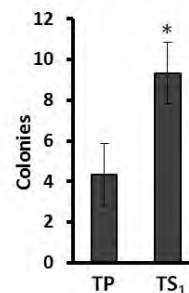
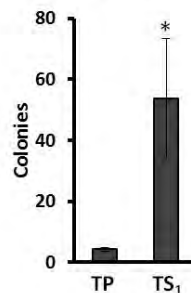
Cáncer de colon

MCF7

MDA-MB-231

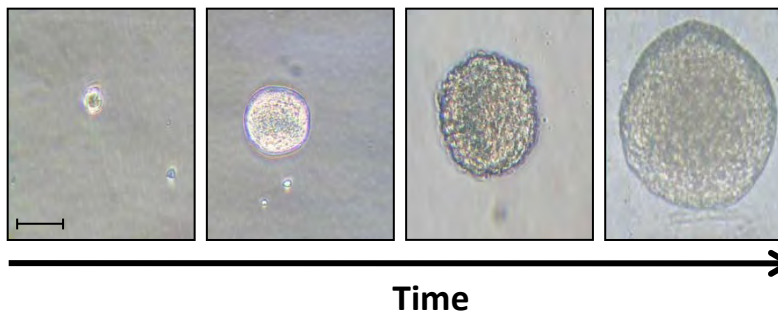
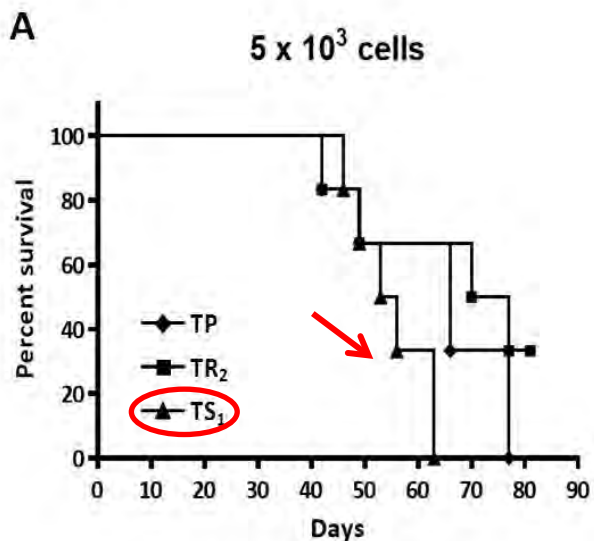
HT-29

T84

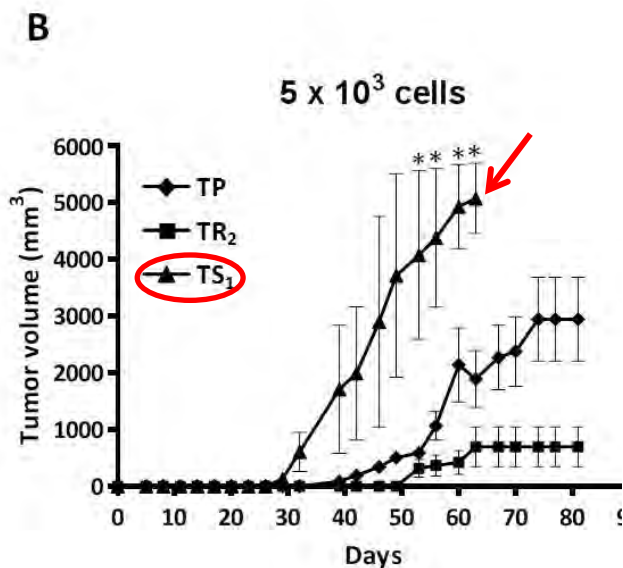


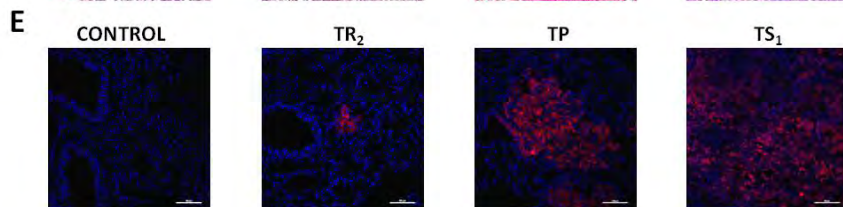
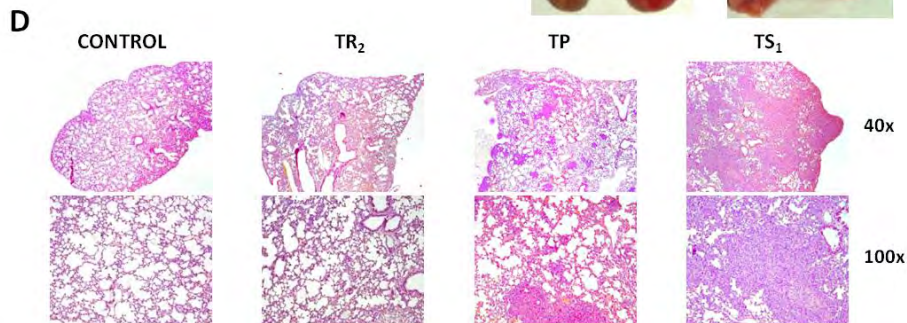
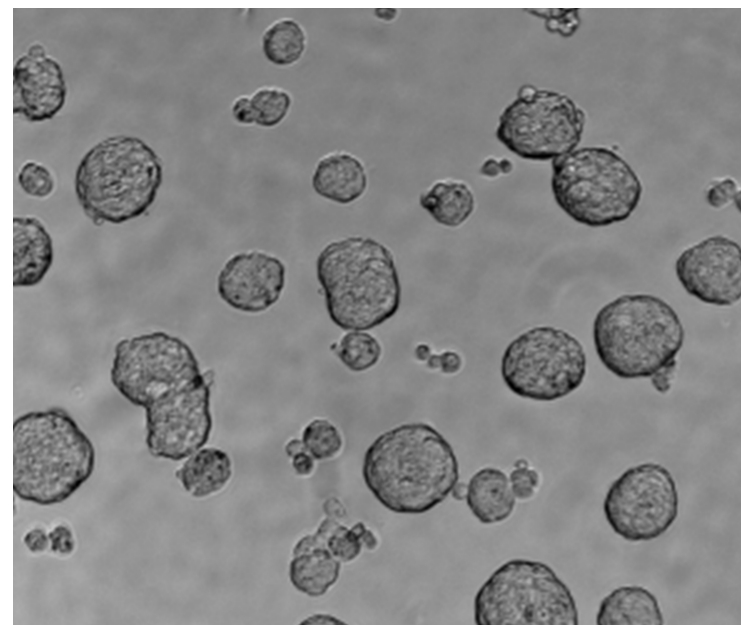
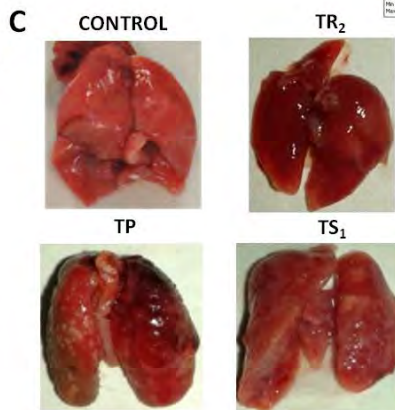
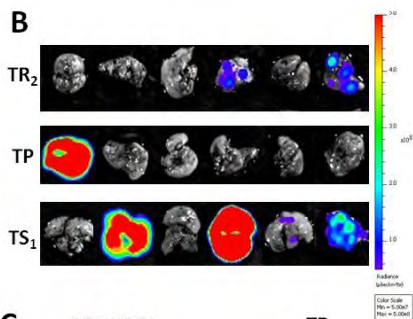
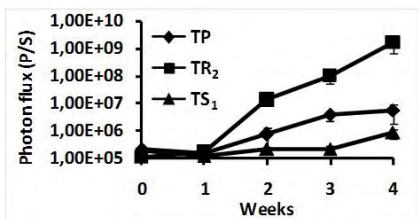
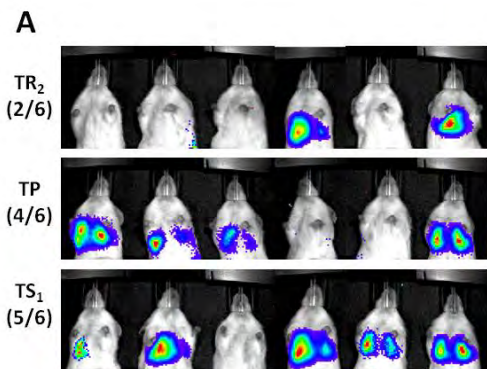


## Aislamiento



TUMORES / RATONES INYECTADOS	2 semanas tras la inyección	8 semanas tras la inyección
Inyección 5000 células de la población original	0/5	3/5
Inyección 5000 células tras la 2 <sup>a</sup> tripsinización	5/5	5/5



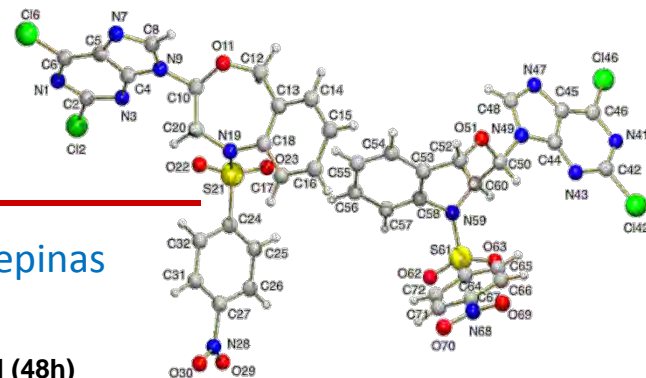




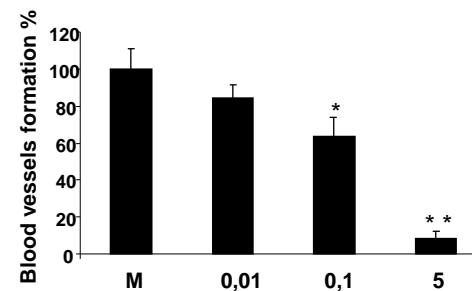
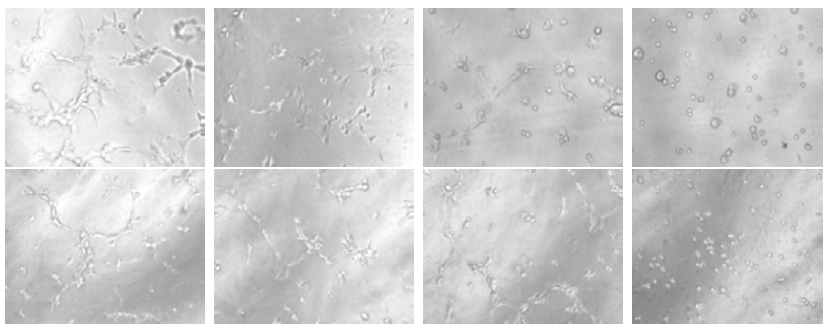
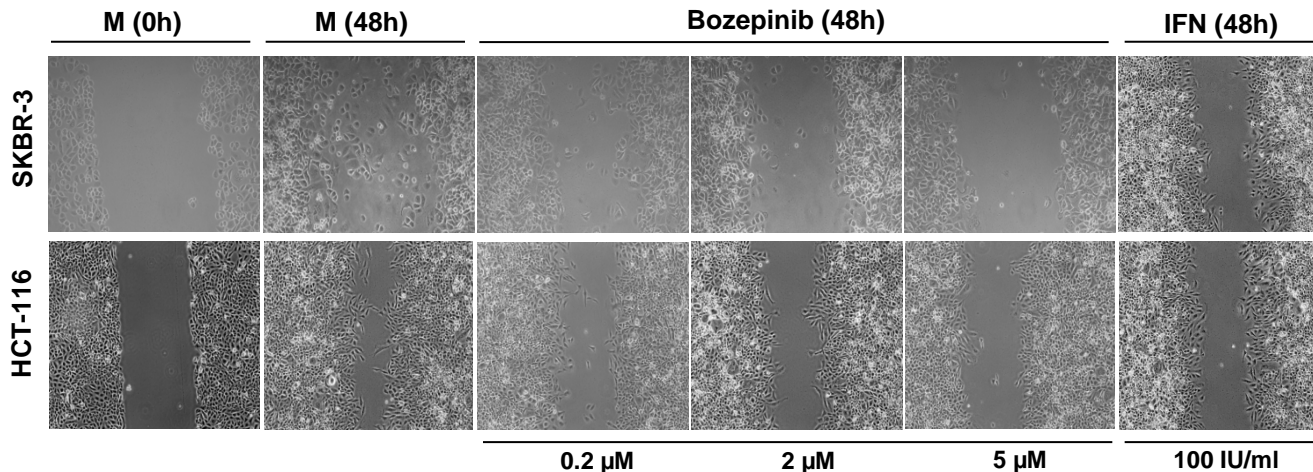


# CMCs: la batalla

## Compuestos selectivos

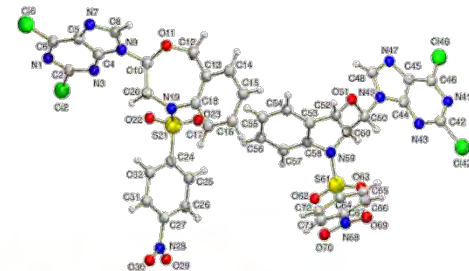


Nuevos compuestos ligados a la purina y pirimidina: benzoxazepinas

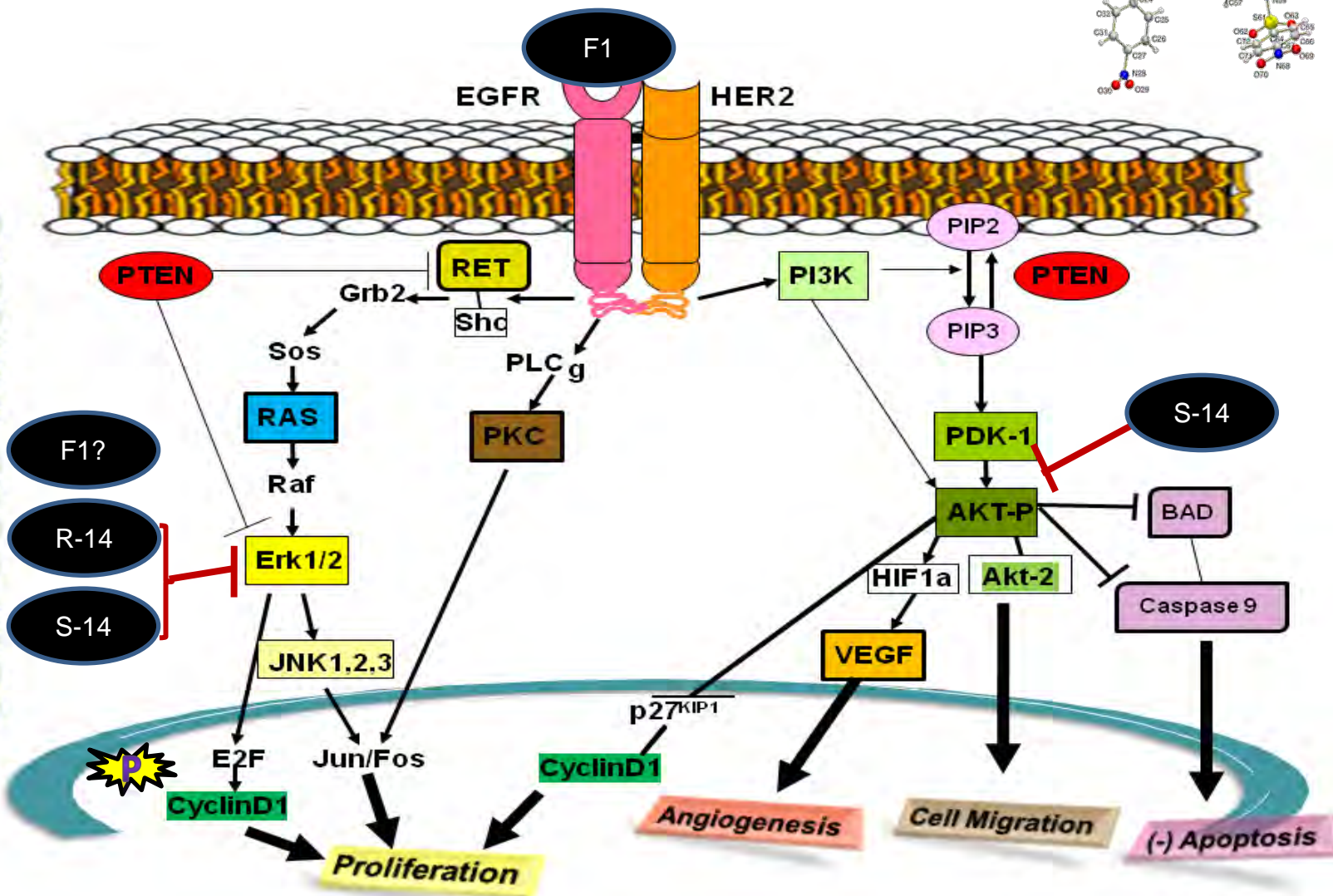


# CMCs: la batalla

## Bozepinib

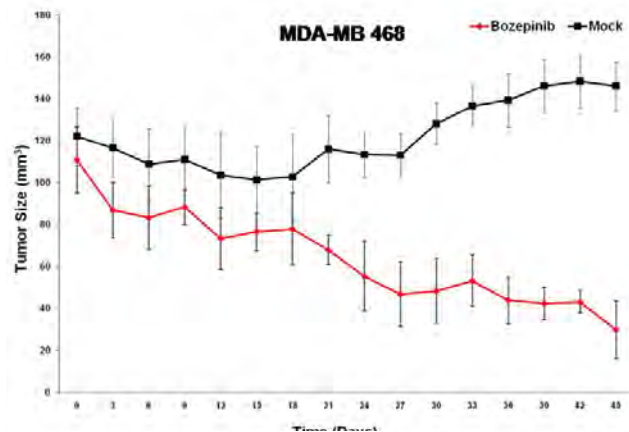
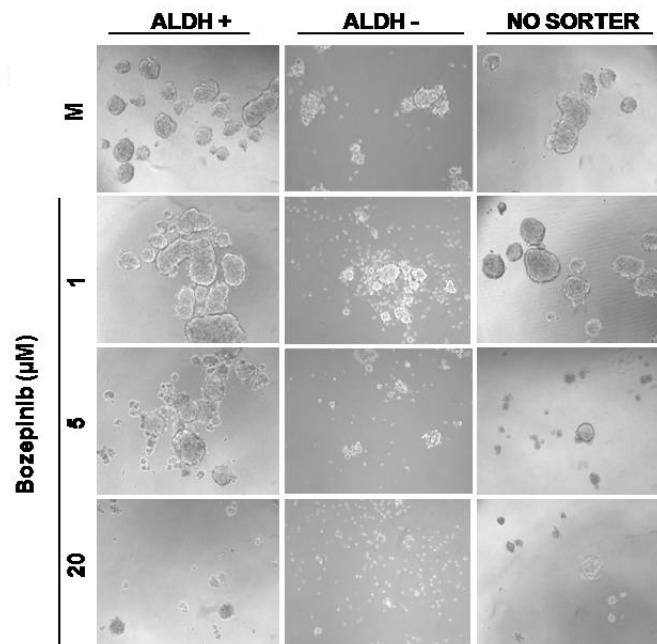
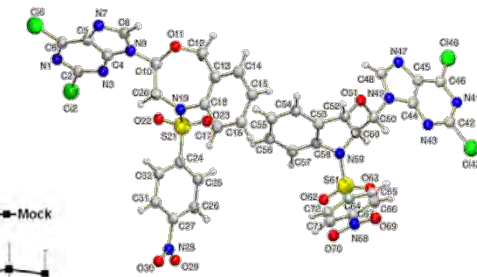


COMPOUND TARGETS

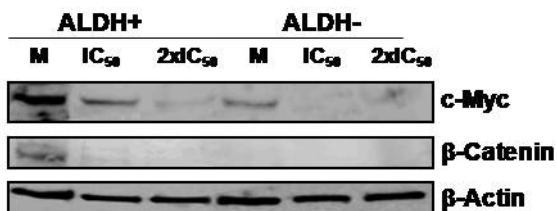


# CMCs: la batalla

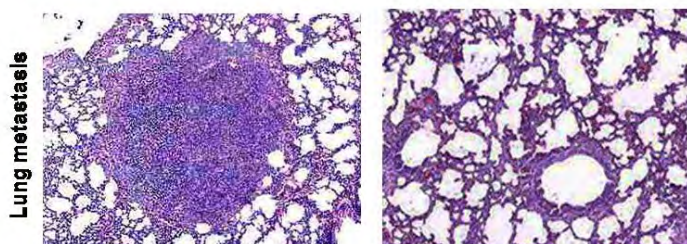
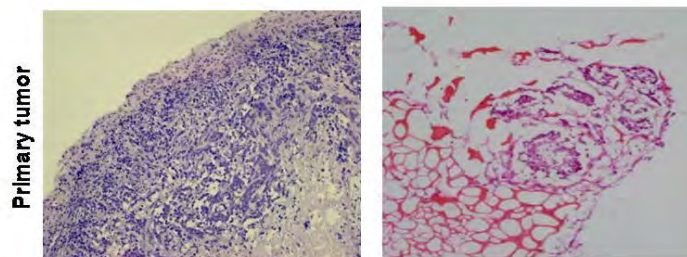
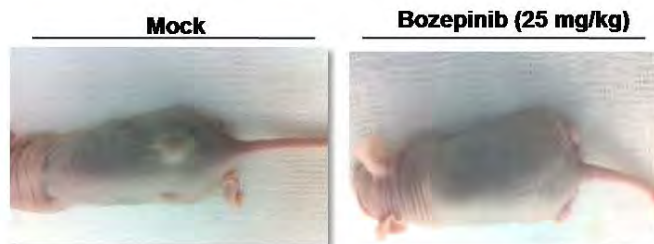
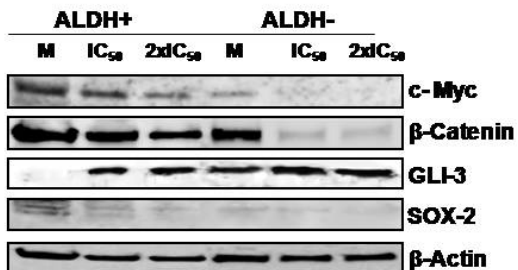
## Bozepinib

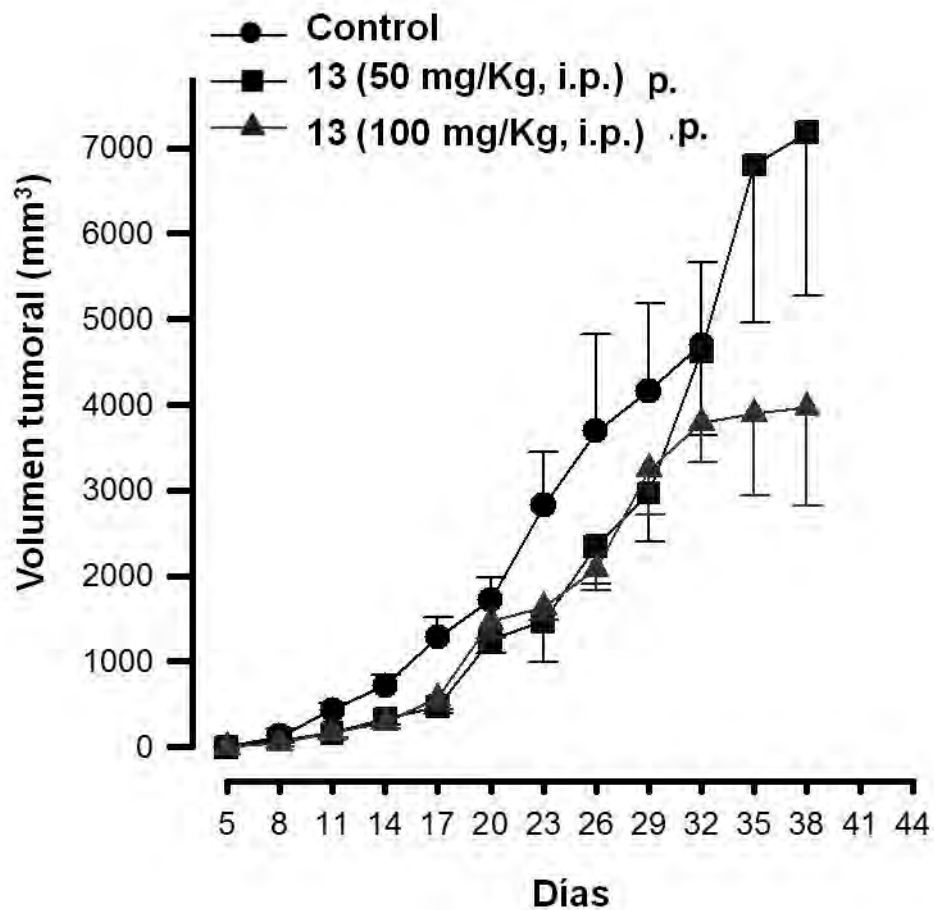


### SKBR-3



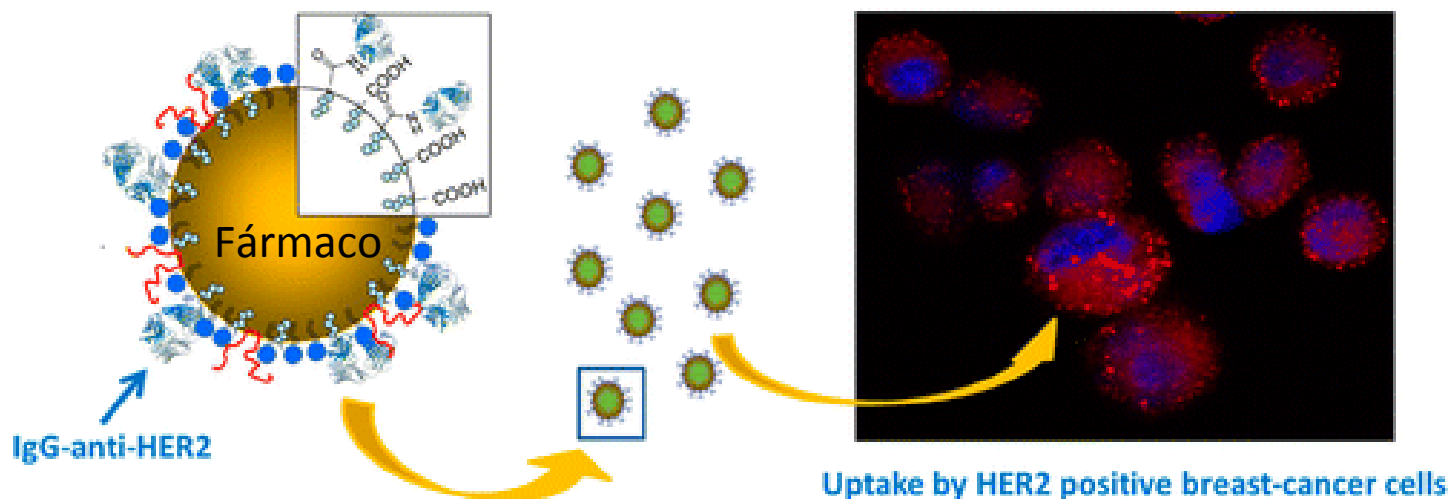
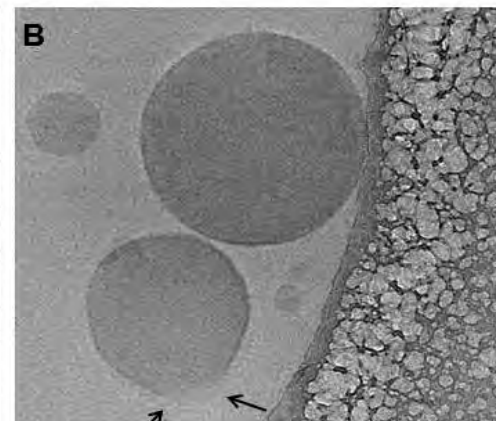
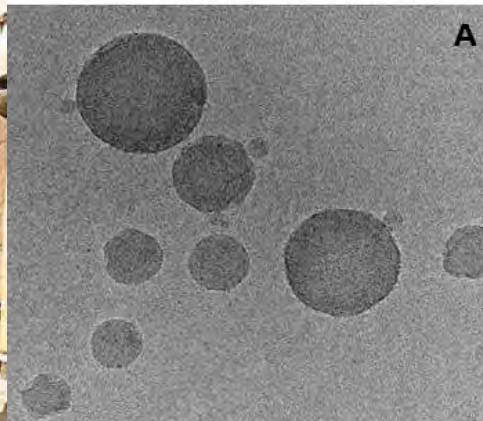
### HCT-116





**PATENTE: "Benzo-heterociclos de seis miembros con átomos de oxígeno y nitrógeno con actividad antitumoral". Ref: P201500745**

## Nanopartículas de aceite de oliva

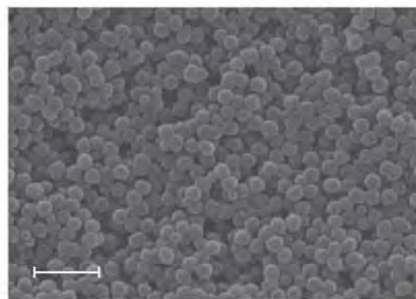
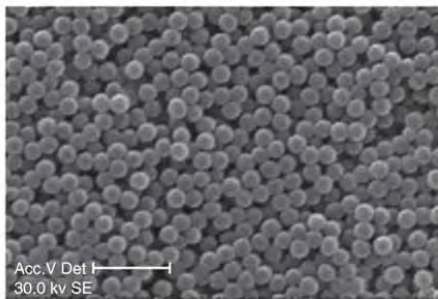
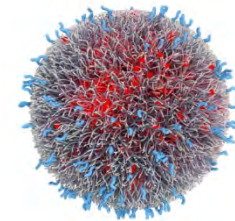


Sánchez-Moreno P et al., *Biomacromolecules*. 14(12):4248-5, 2013

Sánchez-Moreno P, et al., *Biomaterials*. 61:266-78, 2015

# CMCs: la batalla

## Nanopartículas



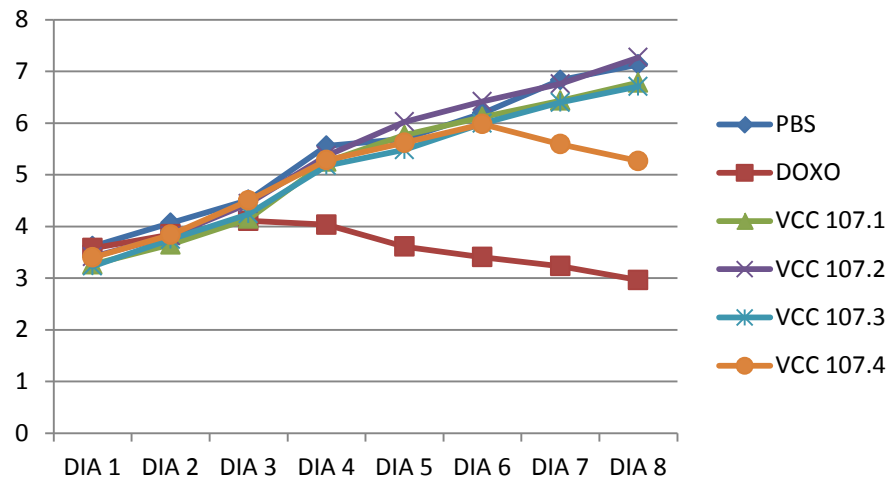
Z-average (d.nm): 479.9

Pdl: 0.039

Intercept: 0.972

Result quality Good

	Diameter (nm)	Intensity (%)	Width (nm)
Peak 1:	490.7	100.0	93.14
Peak 2:	0.000	0.0	0.000
Peak 3:	0.000	0.0	0.000

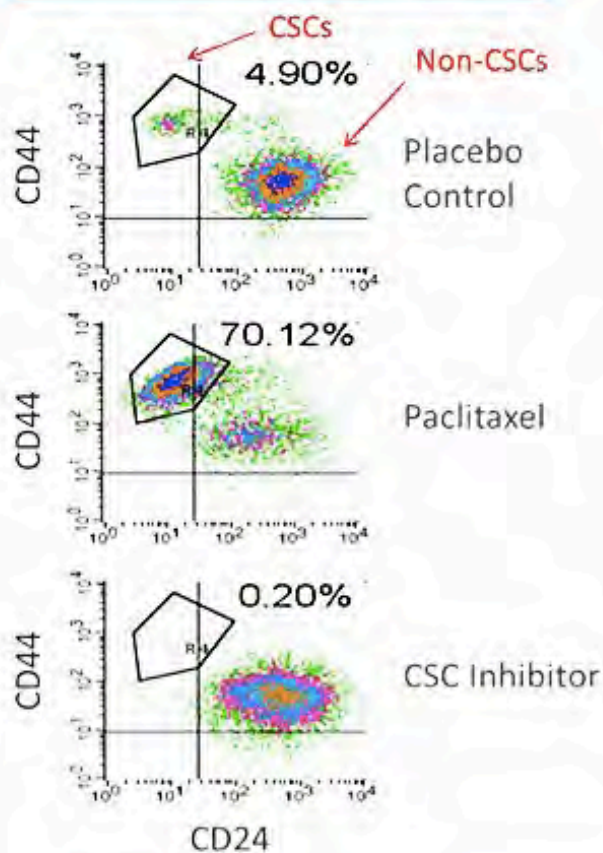


# CMCs: la alianza

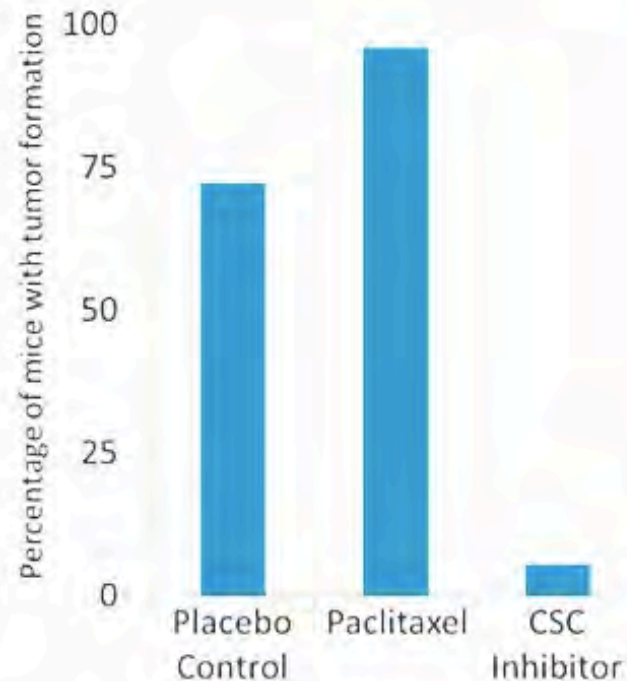


Dr. Robert Weinberg

## Breast cancer cells in vitro



## Breast cancer cells in vivo







## Verastem

novel drugs targeting cancer stem cells

- About
- Products
- Research
- News & Press
- Investors



### Novel Drugs Targeting Cancer Stem Cells

Verastem, Inc. (NASDAQ: VSTM) is a clinical-stage biopharmaceutical company focused on discovering and developing drugs to treat cancer by the targeted killing of cancer stem cells. Cancer stem cells are an underlying cause of tumor recurrence and metastasis. Verastem is developing small molecule inhibitors of signaling pathways that are critical to cancer stem cell survival and proliferation: FAK, PI3K/mTOR and Wnt.



Scientific cofounder Robert Weinberg, Ph.D., explains the role of cancer stem cells in cancer progression »

#### ANNOUNCEMENTS

- February 6, 2013**  
Scientific Data on PI3K/mTOR Inhibitor VS-5584 Published in Molecular Cancer Therapeutics
- February 5, 2013**  
Verastem Initiates Phase 1/1b Clinical Trial of VS-6063 Plus Paclitaxel for Patients with Ovarian Cancer
- February 4, 2013**  
Verastem to Present at Upcoming Conferences

#### CANCER STEM CELLS

The majority of cancer drugs, while killing the bulk of tumor cells, ultimately fail to induce durable clinical responses. A reason for this failure may be the presence of a minority of cells in the tumor called cancer stem cells which are resistant to existing cancer therapies.

Using our proprietary technology we are identifying and developing drugs that target and kill cancer stem cells.

[Learn More About Verastem »](#)

---

#### PUBLICATIONS



The outgrowth of micrometastases is enabled by the formation of filopodium-like protrusions.

[Read More ...](#)

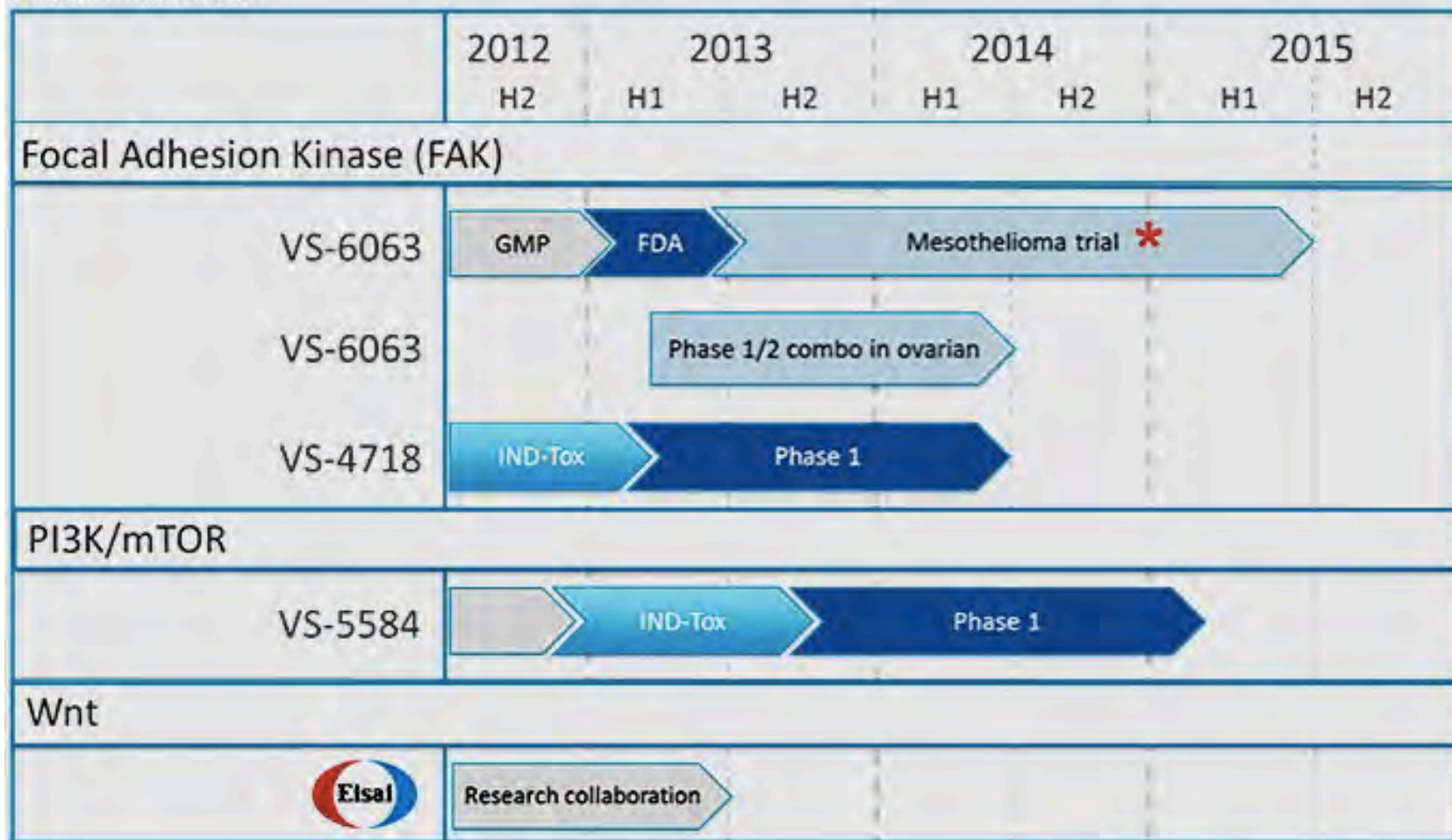
[View All Publications »](#)

215 First Street, Suite 440 · Cambridge, Massachusetts 02142  
Email Verastem | Tel: 617-262-9300

Copyright © 2012 Verastem, Inc. All rights reserved.  
Contact | Careers | Terms of Use | Site Map | Home

# CMCs: la alianza

Enrollment timelines



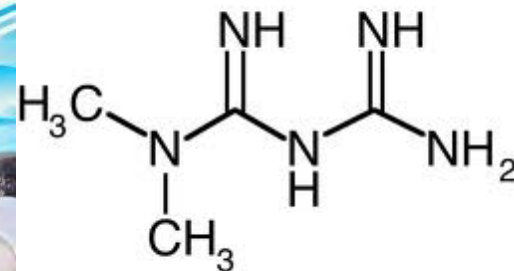
\* Potential regulatory filing for approval

Estimates based on proposed clinical plans. Alternatives are being considered

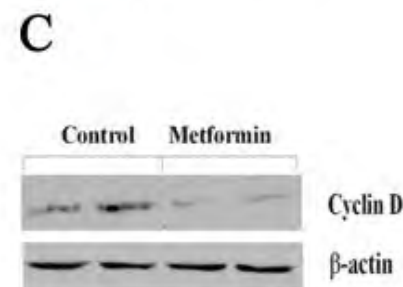
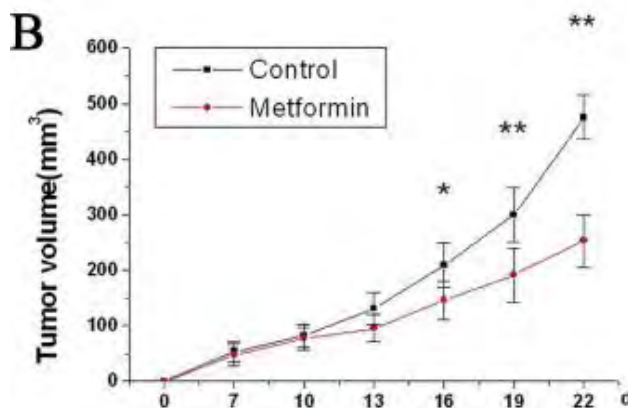
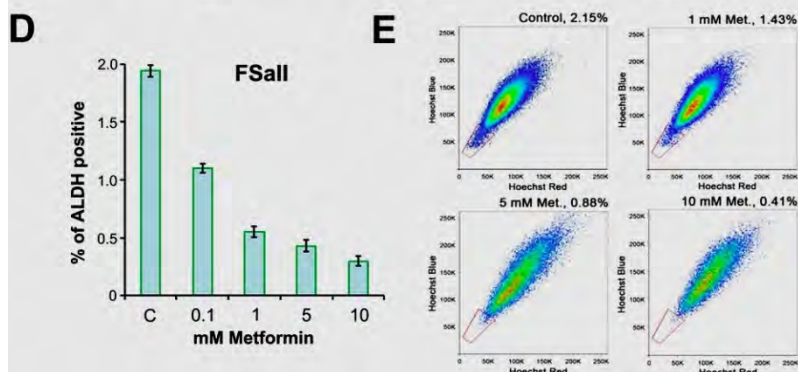
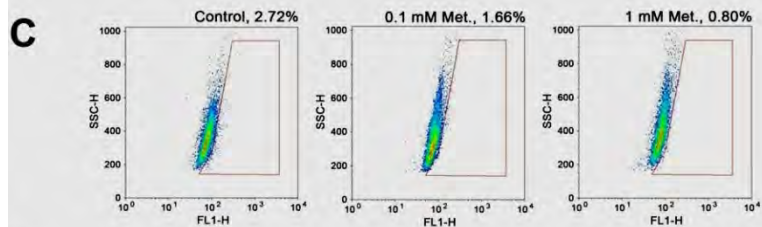
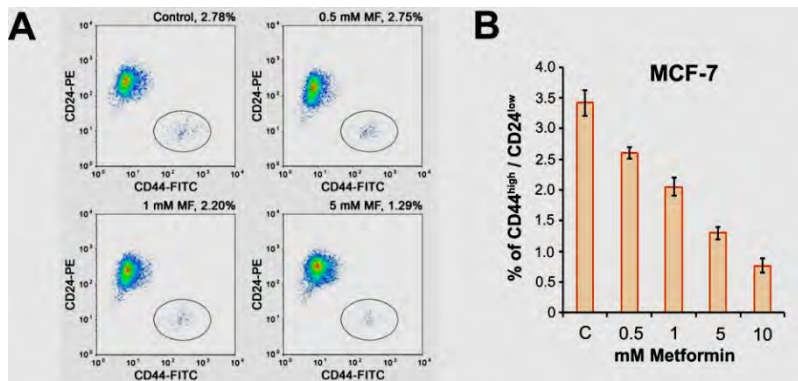
# CMCs: la alianza

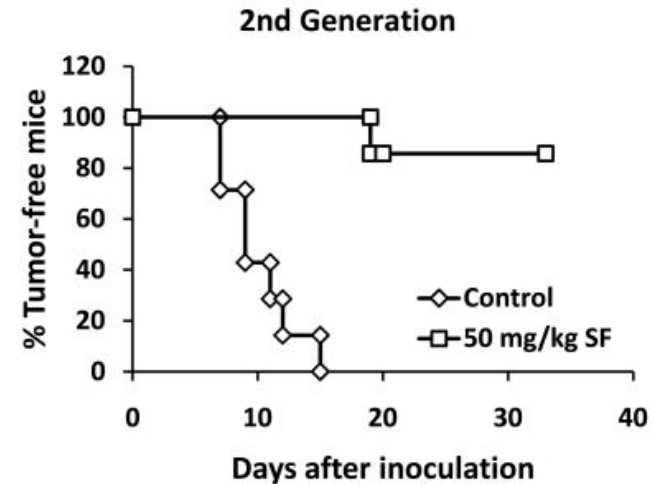
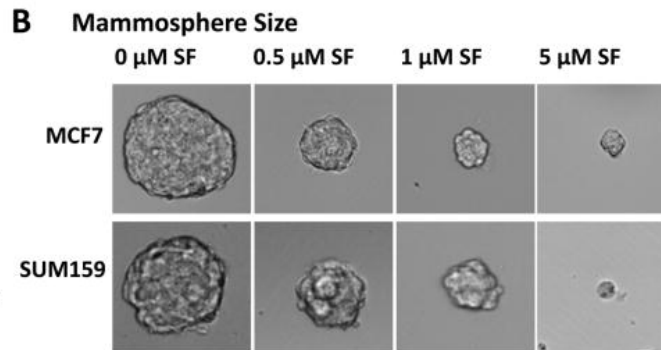
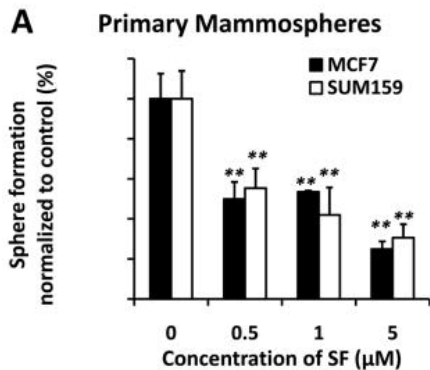
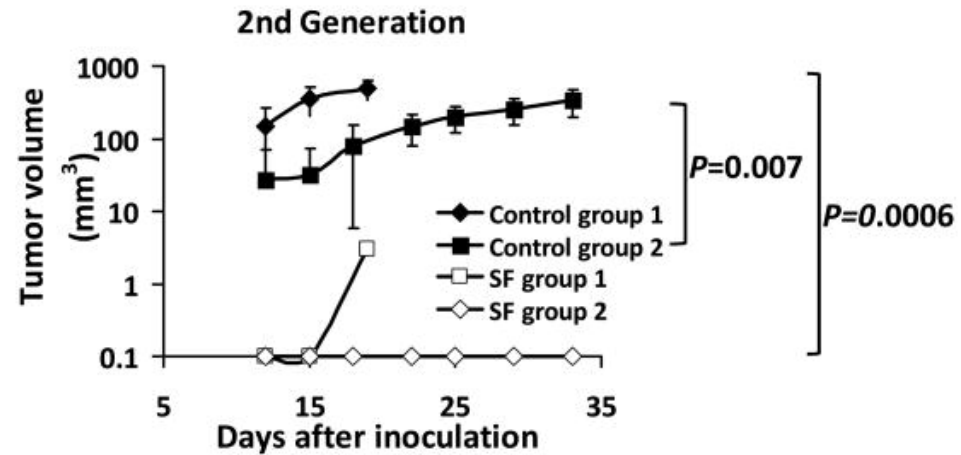


# CMCs: aliados



Metformina





Li et al. Sulforaphane, a dietary component of broccoli/broccoli sprouts, inhibits breast cancer stem cells. **Clin Cancer Res.** 16(9):2580-90, 2010.



- Compuestos presentes en **23 alimentos** poseen actividad frente a CMCs



Moselhy J et al., **Natural Products That Target Cancer Stem Cells.** Anticancer Res. 2015 Nov;35(11):5773-88.



Cúrcuma

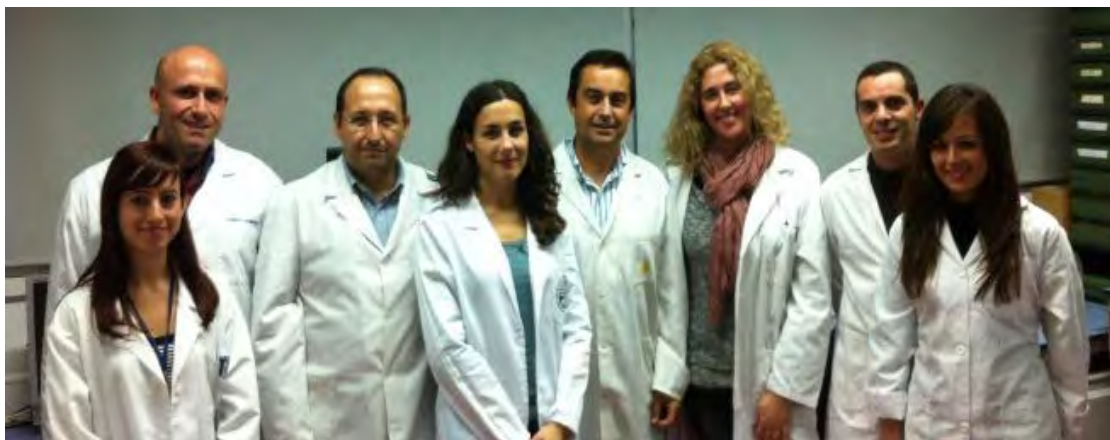


Arándanos



Uvas

- El **jengibre** contiene un **compuesto que es más eficaz** en matar las células madre de cáncer de mama, en comparación con el medicamento de quimioterapia **Taxol (paclitaxel)**.
- Los **arándanos** son ricos en **ácido elágico**, que posee potente actividad para matar a las CMCs
- El **resveratrol**, un componente de la **uva** tiene potente actividad frente a CMC de páncreas



**TERAPIAS AVANZADAS: DIFERENCIACIÓN, REGENERACIÓN Y CÁNCER (CTS-963)**







**Música contra el Cáncer**

**JAVIER OJEDA**  
**EL TRIO DEL SACO**  
**TARIFA PLANA**  
**KASSIA**  
**FUTU MATANO**  
**TERRAL**

**Sábado 7 de Noviembre**  
 Auditorio Municipal Principe de Asturias  
**Torremolinos**

**FILA 0: 0049 0004 95 2814499711**

