



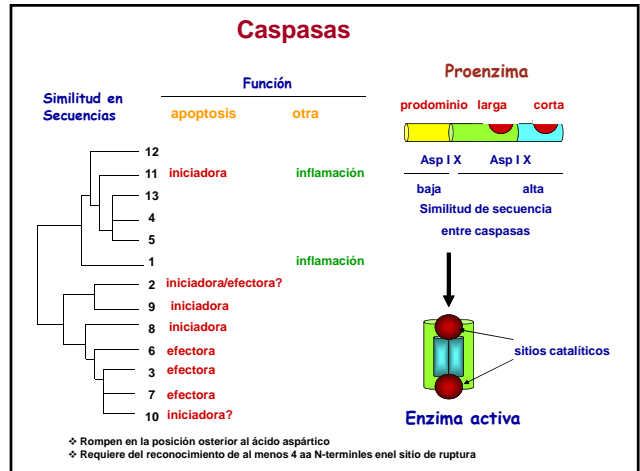
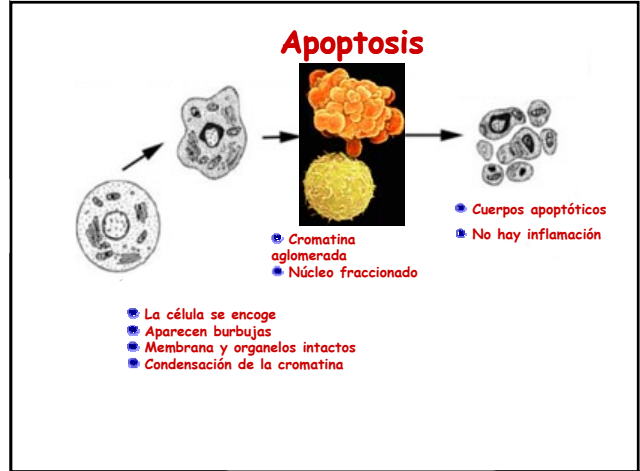
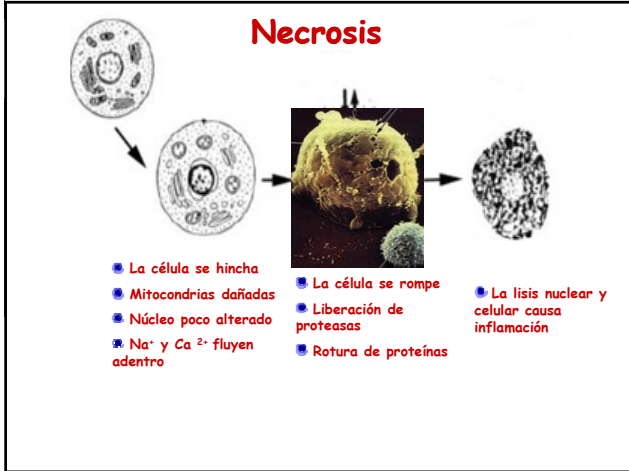
**Casiopéinas,  
una  
alternativa en  
el tratamiento  
de tumores  
del sistema  
nervioso**

Dra. Carmen Mejía Vázquez  
 Depto. Medicina Genómica y Toxicología Ambiental  
 Instituto de Investigaciones Biomedicas- UNAM  
 (maria.c.mejia@uv.es)  
 Diciembre de 2009

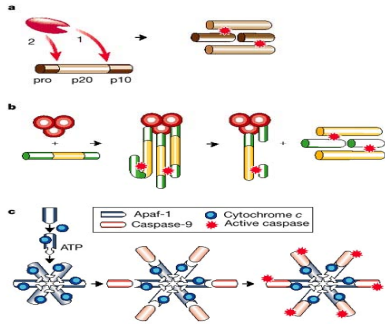


- Apoptosis
- Glioma, Meduloblastoma y Neuroblastoma

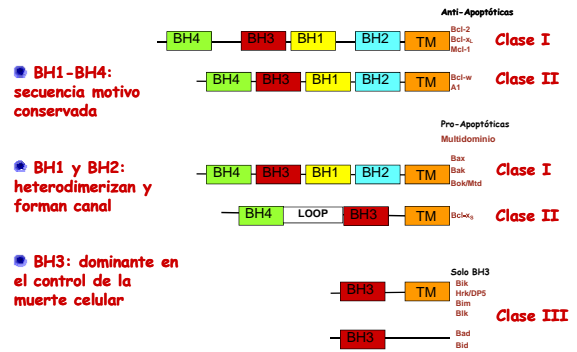




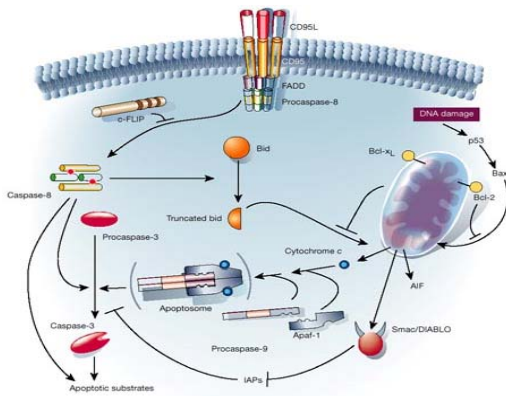
## Activación de Caspasas



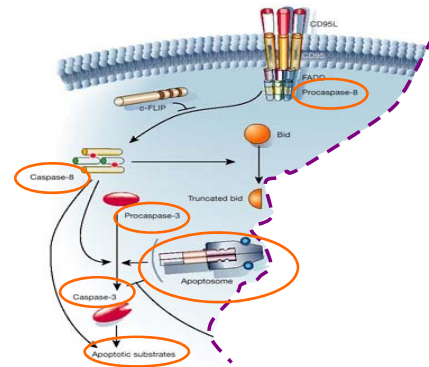
## Superfamilia Bcl-2



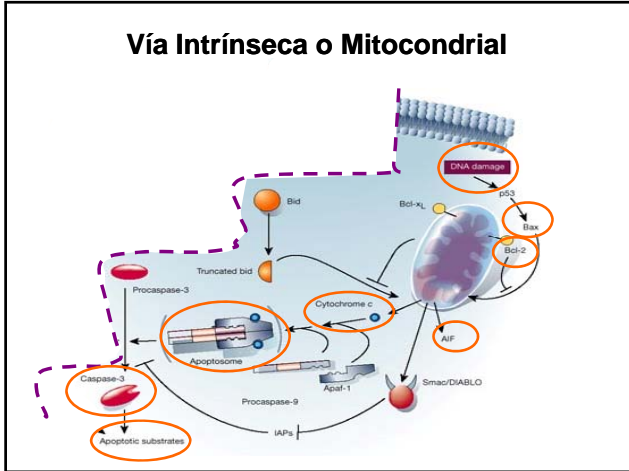
## Las dos mayores vías apoptóticas



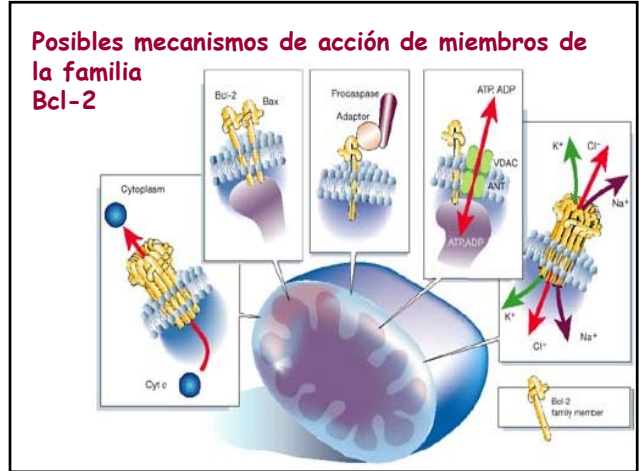
## Vía Extrínseca o de Caspasas



## Vía Intrínseca o Mitocondrial



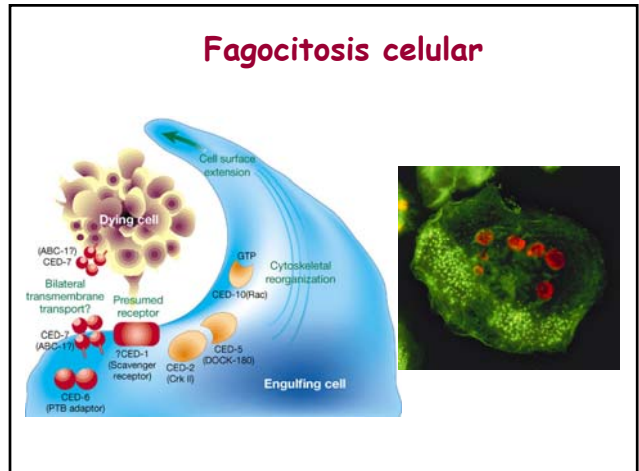
## Posibles mecanismos de acción de miembros de la familia Bcl-2



## Reconocimiento fagocítico



## Fagocitosis celular

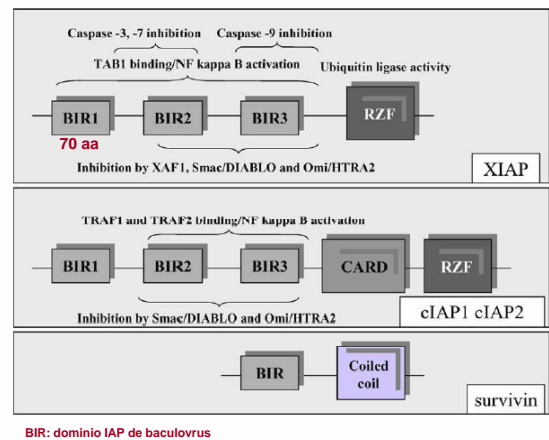
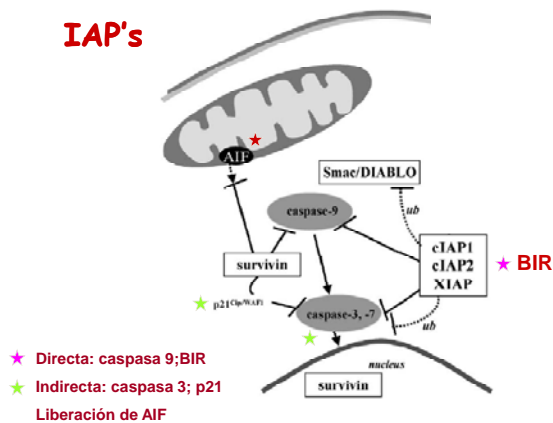


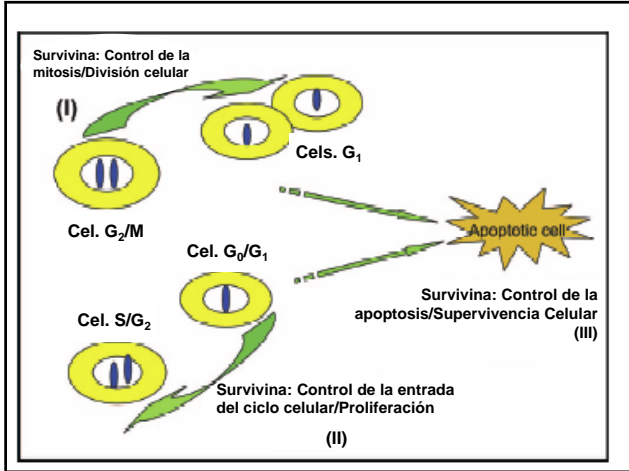
# Mecanismos de Inhibición de la Apoptosis

## Proteínas Inhibidoras de Apoptosis: IAP's

- Ⓢ Se identificaron en baculovirus
- Ⓢ **cIAP1, cIAP2**: inhibidor de apoptosis celular 1 y 2
- Ⓢ **NIAP**: IAP neuronal
- Ⓢ **XIAP**: IAP ligada al cromosoma X
- Ⓢ **Survivina**: depende del ciclo celular
- Ⓢ **Grim, HID, Reaper y Sickle**: en invertebrados.

### IAP's

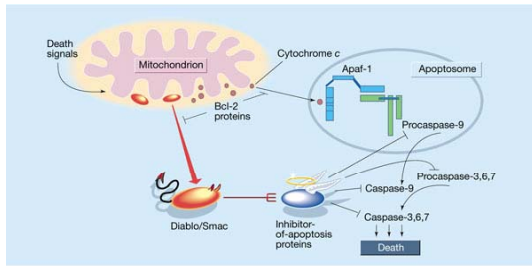




## Antagonistas de IAP's

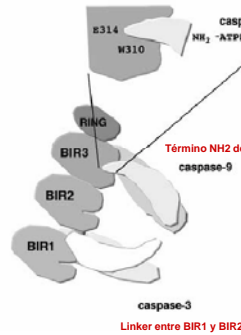
- Ⓢ Tienen un motivo NH<sup>2</sup> de unión a IAP's (**IBM**) de 4 residuos aa: Ala, Val, Prol, Ile
- Ⓢ **Smac**: segundo mensajero mitocondrial activador de caspasas
- Ⓢ **DIABLO**: IAP directa de unión a proteína con bajo pI
- Ⓢ **HtrA2/Omi**: alta temperatura requerida A
- Ⓢ **XAF1**: factor 1 asociado a XIAP

## SMAC/DIABLO

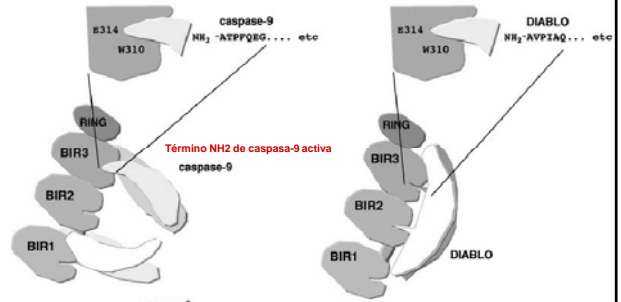


Sale de la mitocondria por una ruta similar a la del Citocromo c y de manera coordinada

### Caspase Inhibition by XIAP



### XIAP Inhibition by DIABLO/smac or HtrA2



# CASIOPEINAS EN LOS TUMORES DE SISTEMA NERVIOSO

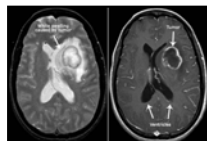
## GLIOMAS

- Surgen de células gliales del cerebro y/o médula
- Cada año son diagnosticadas 17,000 nuevos casos
- Alto grado, anaplásicos, poco diferenciados, rápido crecimiento, mal pronóstico; o todo lo contrario
- No metastatizan por torrente sanguíneo, sino por líquido cefalorraquídeo incluso a médula espinal
- Tratamiento combinado (cirugía, radioterapia y quimioterapia):
  - temozolmide atraviesa barrera hematoencefálica
  - bevacizumab, antiangiogénico bloqueador del factor de crecimiento endotelial (VEGF)

## GLIOMAS



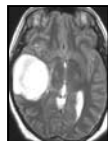
**Astrocitoma de bajo grado**  
(Supervivencia a 2 años, 44%)



**Glioblastoma Multiforme**  
(Supervivencia a 2 años, 10%)

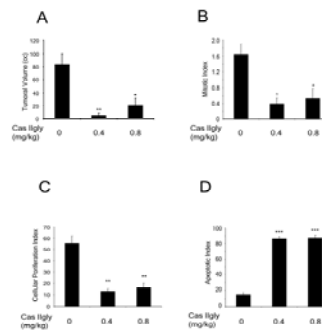


**Ependimoma**



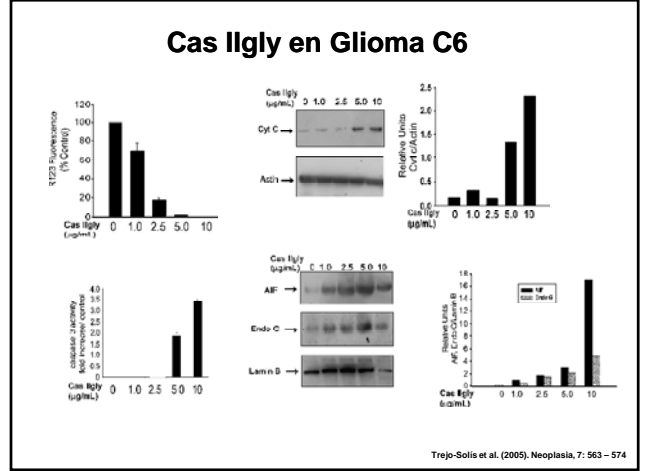
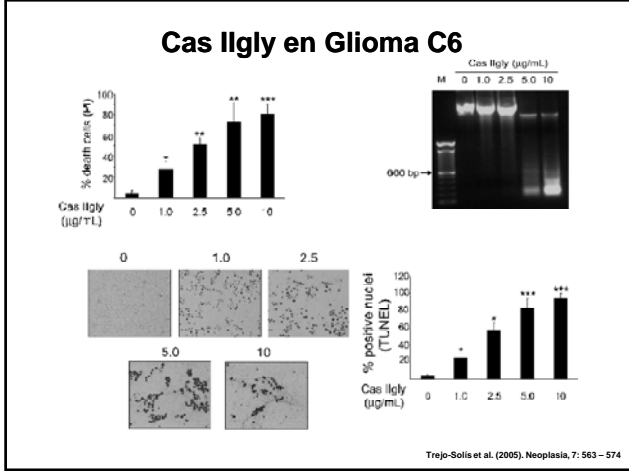
**Oligodendrogliomas**  
(6%, entre 4-5ª décadas de la vida, del 1p/19q factor de buen pronostico)

## Cas Igly en Glioma C6

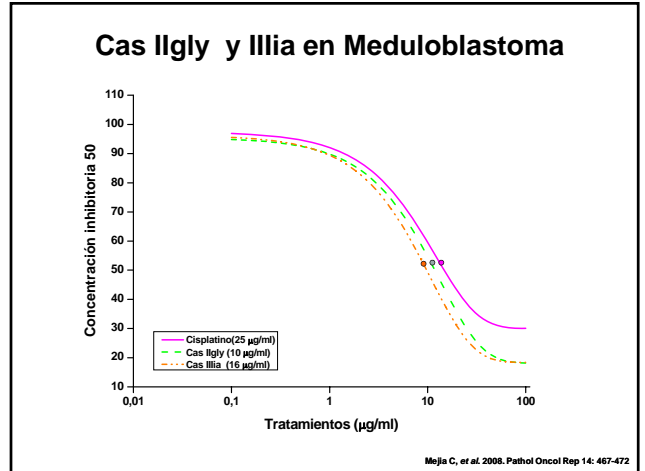


■ Efecto Antitumoral de Cas Igly *in vivo*.

- A. Volumen Tumoral
- B. Índice Mitótico
- C. Índice de proliferación Celular
- D. Índice Apoptótico

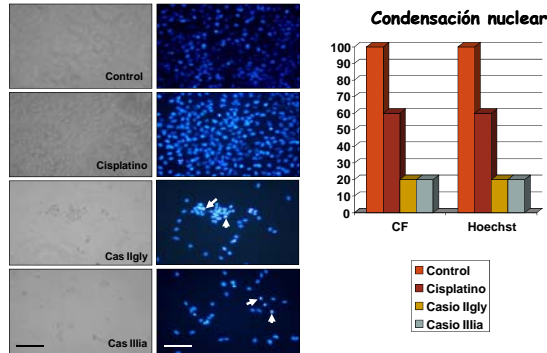


- ### Meduloblastoma
- Tumor neuroectodérmico primitivo del cerebelo
  - Pico de aparición 3-5 y 20-30 años
  - Incidencia de 5,7 /1.000.000 niños de 0-14 años, 2:1 varones
  - Metástasis al eje craneoespinal (30%) y a huesos largos (5%)
  - Supervivencia a los 5 años del 56 % y 43 % a los 10 años
  - El tratamiento de elección es la cirugía combinada (extirpación máxima posible) con radioterapia craneoespinal
  - Deleción de 17p, donde se encuentra p53



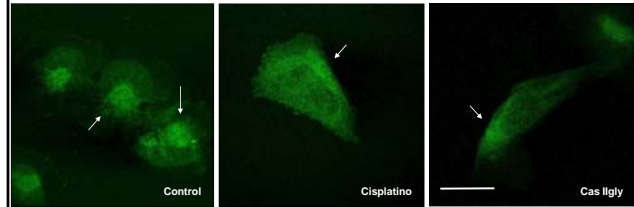


### Cas Igly y IIIa en Meduloblastoma



Mejia C, et al. 2008. Pathol Oncol Rep 14: 467-472

### Cas Igly en Meduloblastoma



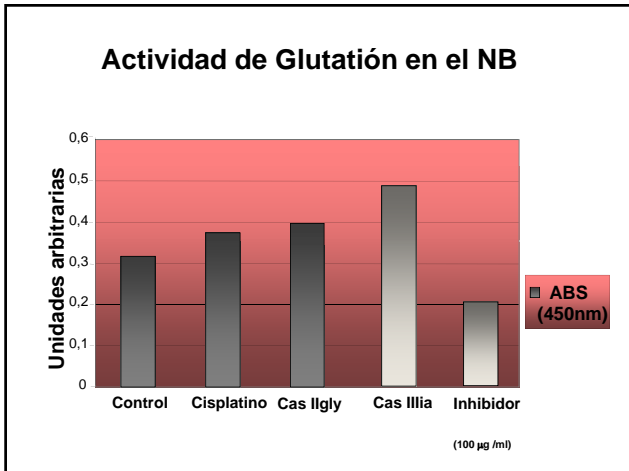
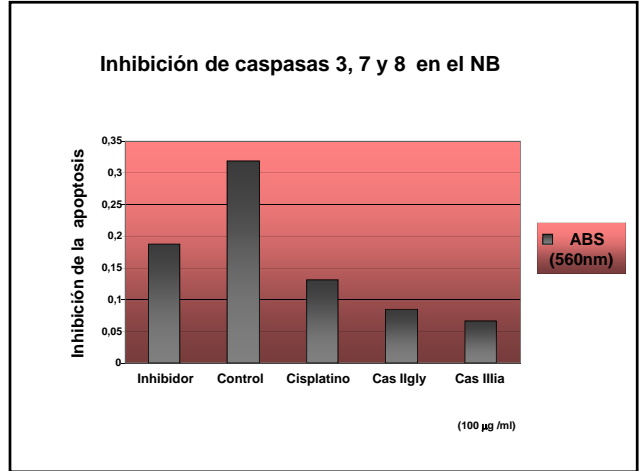
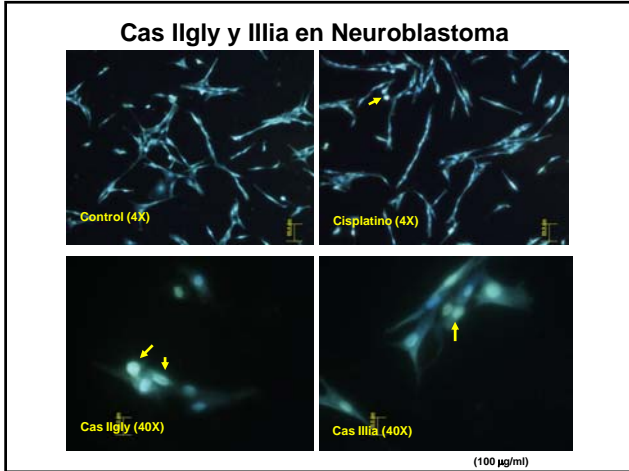
Mejia C, et al. 2008. Pathol Oncol Rep 14: 467-472

### Neuroblastoma

- Descrito por Virchow en 1864
- Tumor neuroendócrino de células de la cresta neural (SNP) Gran heterogeneidad biológica
- Tumor sólido extracraneal más frecuente en la infancia, 7-10% de todas las neoplasias infantiles
- Gran heterogeneidad biológica
- Cuatro estadios y IVS
- Mal pronóstico: amplificación del oncogen N-myc, del 1p, ganancia 17q, Trk B

### Neuroblastoma

Buen Pronóstico	Mal Pronóstico
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Niño menor de 5 años</li> <li>- Tumor estadio 1 ó 2</li> <li>- Histología favorable</li> <li>- Sin amplificación de N-myc</li> <li>- Expresión de Trk A</li> <li>- Presencia de Apoptosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Niño mayor de 5 años</li> <li>- Estadio 3 ó 4</li> <li>- Histología desfavorable</li> <li>- Amplificación de N-myc</li> <li>- Pérdida de 1p, ganancia de 17 q,</li> <li>- Expresión de Trk B</li> <li>- Expresión de bcl-2 y sin Apoptosis</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sin tratamiento o solo cirugía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cirugía</li> <li>- Quimioterapia (ciclofosfamida, cisplatino, vincristín, doxorubicina, etoposido y topotecan)</li> <li>- Radiación (MetalodoBenzilGuanidina <sup>131</sup>)</li> <li>- Transplante de médula osea/ células madre hematopoyéticas</li> <li>- Terapia biológica (ácido 13-cis-retinóico, fenretinida)</li> </ul>



### CONCLUSIONES

- Es importante establecer los factores que determinan la **heterogeneidad biológica** de los tumores de sistema nervioso
- Debido a que la **apoptosis** parece ser el mecanismo por el que se activan las casiopeínas se hace primordial su comprensión
- Son necesarios más estudios para considerar a las **Casiopeínas®** como una alternativa contra estos tumores



**Red Temática**  
REDES TEMÁTICAS DE LA UNIVERSIDAD