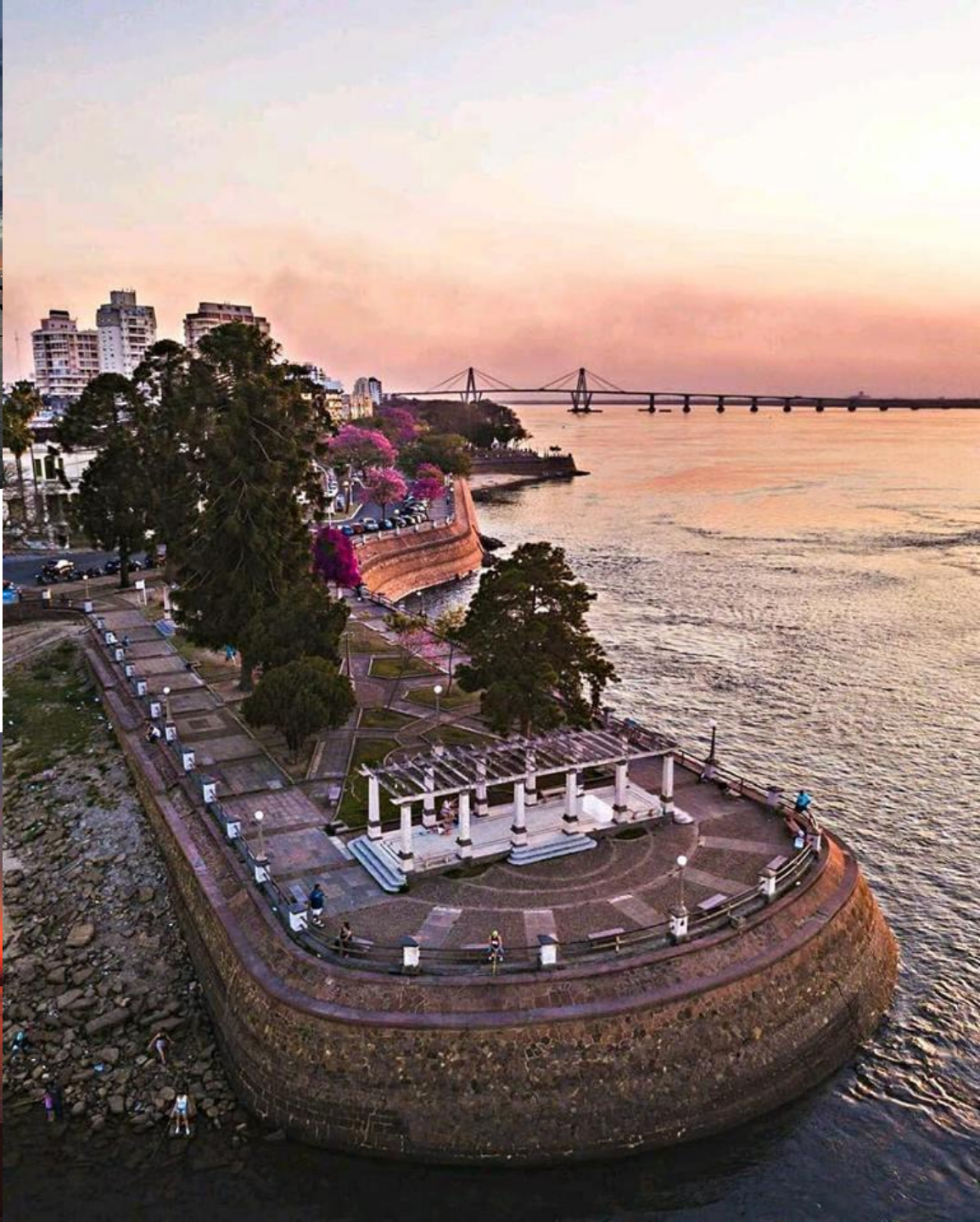
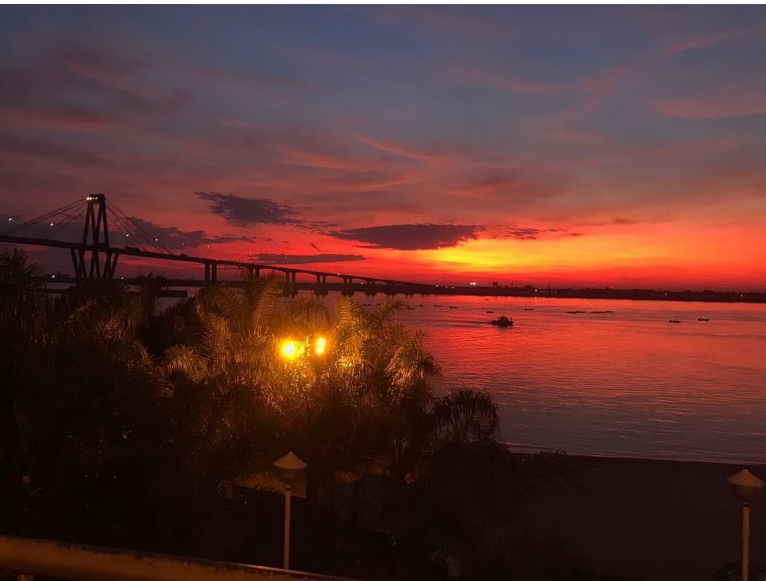




Corrientes

Argentina



Deshidroleucidina (DhL), una lactona sesquiterpénica que inhibe el crecimiento tumoral al inducir detención del ciclo celular, la senescencia y apoptosis

Dr. Darío Fernández

Laboratorio de Biología Celular y Molecular. Facultad de Odontología. **FO UNNE**

Laboratorio de Citoesqueleto y Ciclo Celular. Instituto de Histología y Embriología. **IHEM-CONICET**

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. **CONICET**



Universidad Nacional del Nordeste
UNNE



Facultad de Odontología

I H E M



CONICET

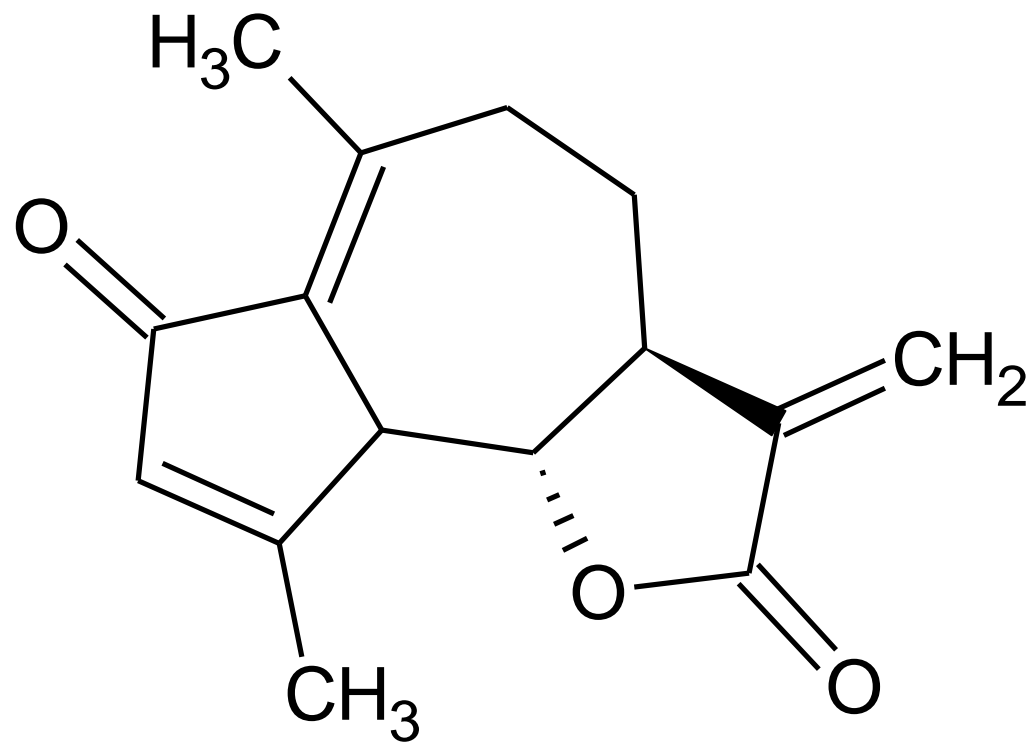
U N C U



Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas
CONICET

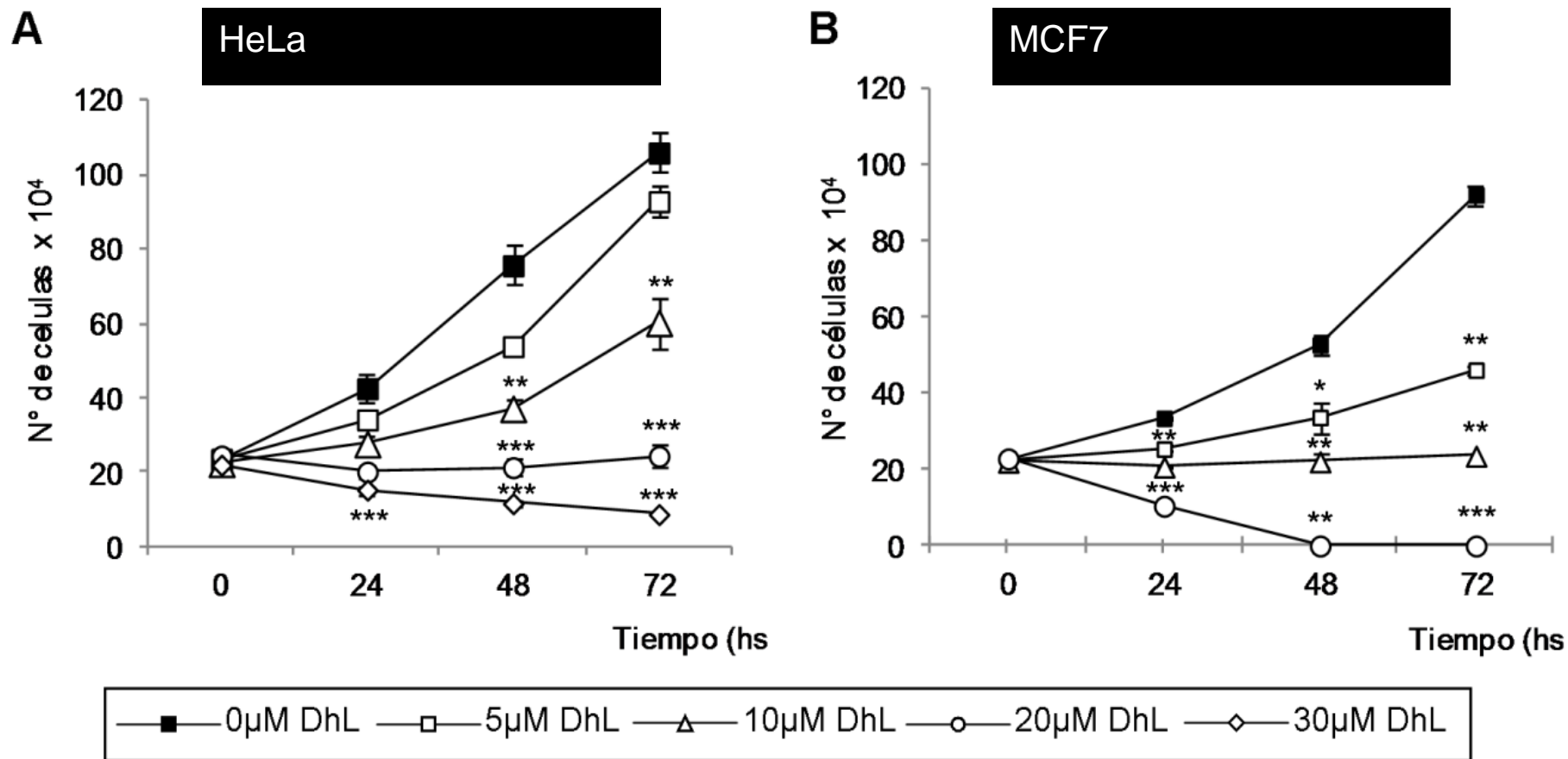


Planta de *Artemisia douglasiana* (Matico)



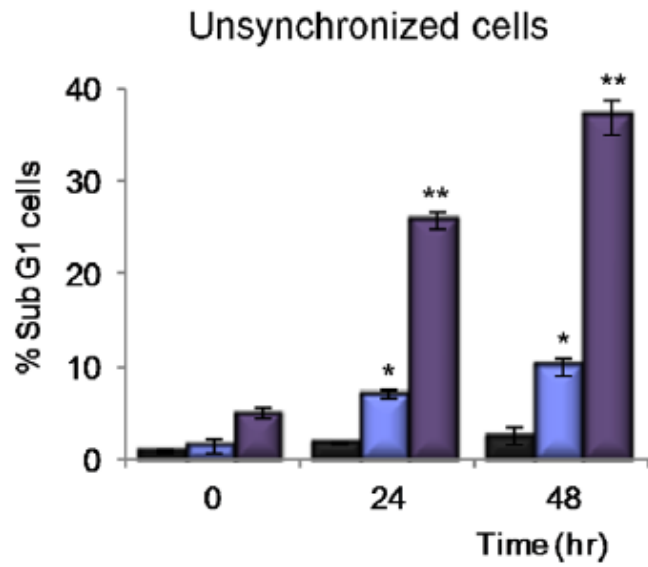
Estructura molecular de DhL

DhL inhibe la proliferación de células tumorales humanas en cultivos *in vitro*

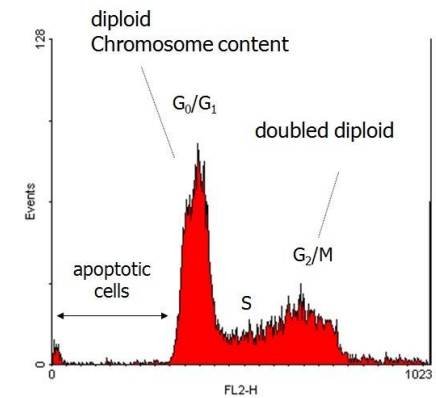
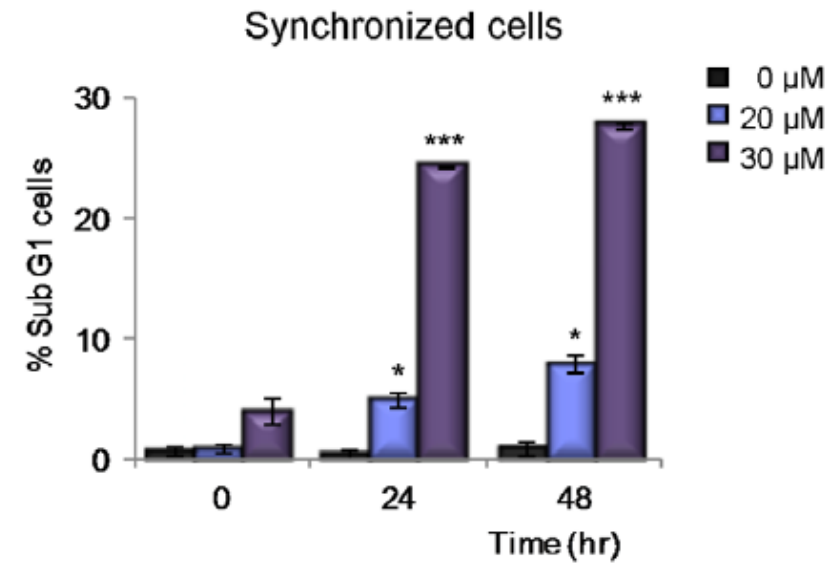


DhL induce apoptosis de células tumorales humanas en cultivo

A

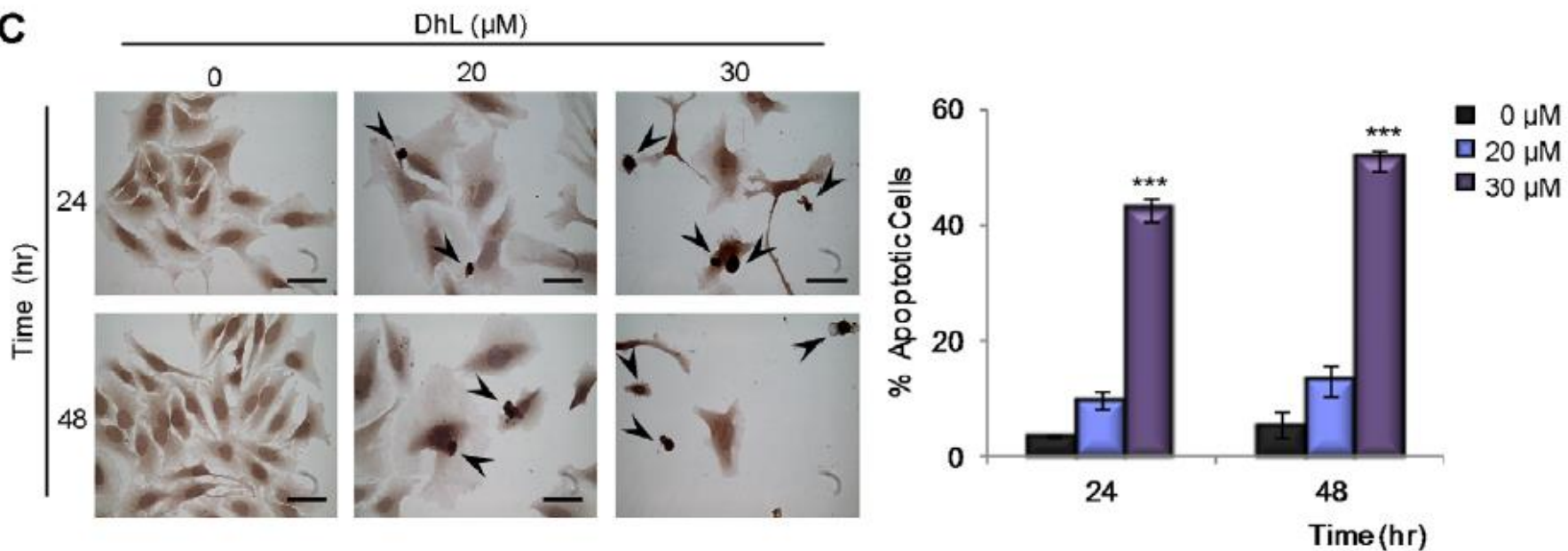


B



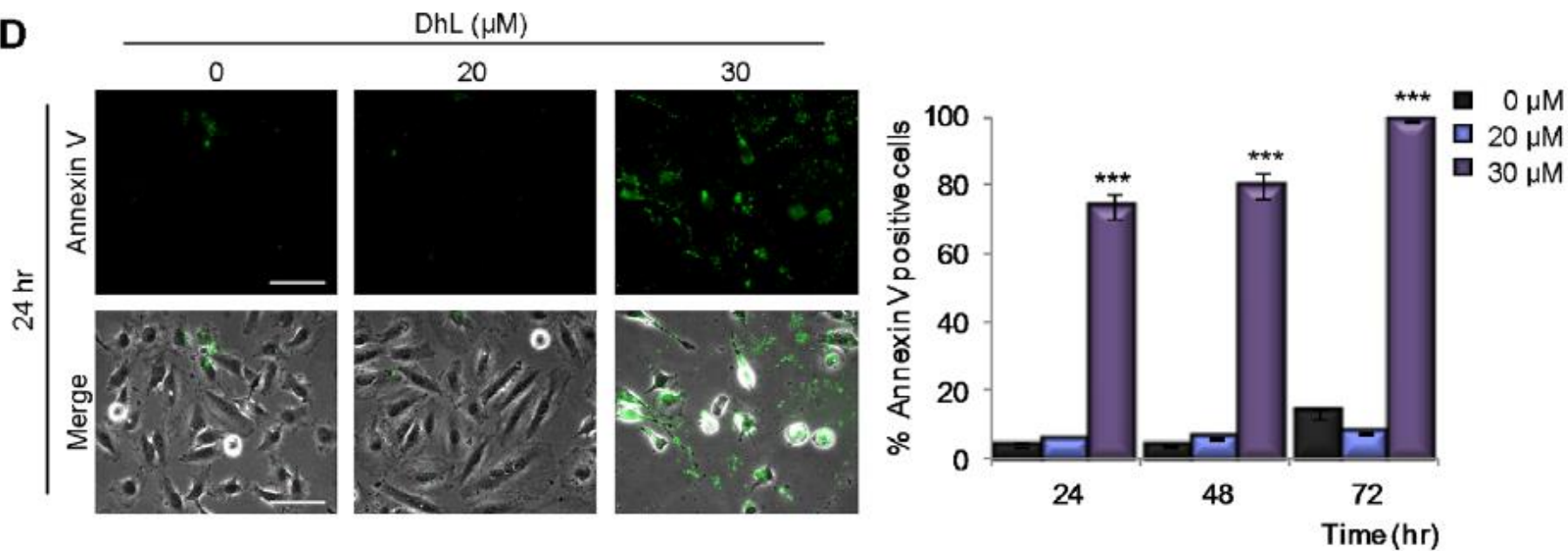
DhL induce apoptosis de células tumorales humanas en cultivo

C



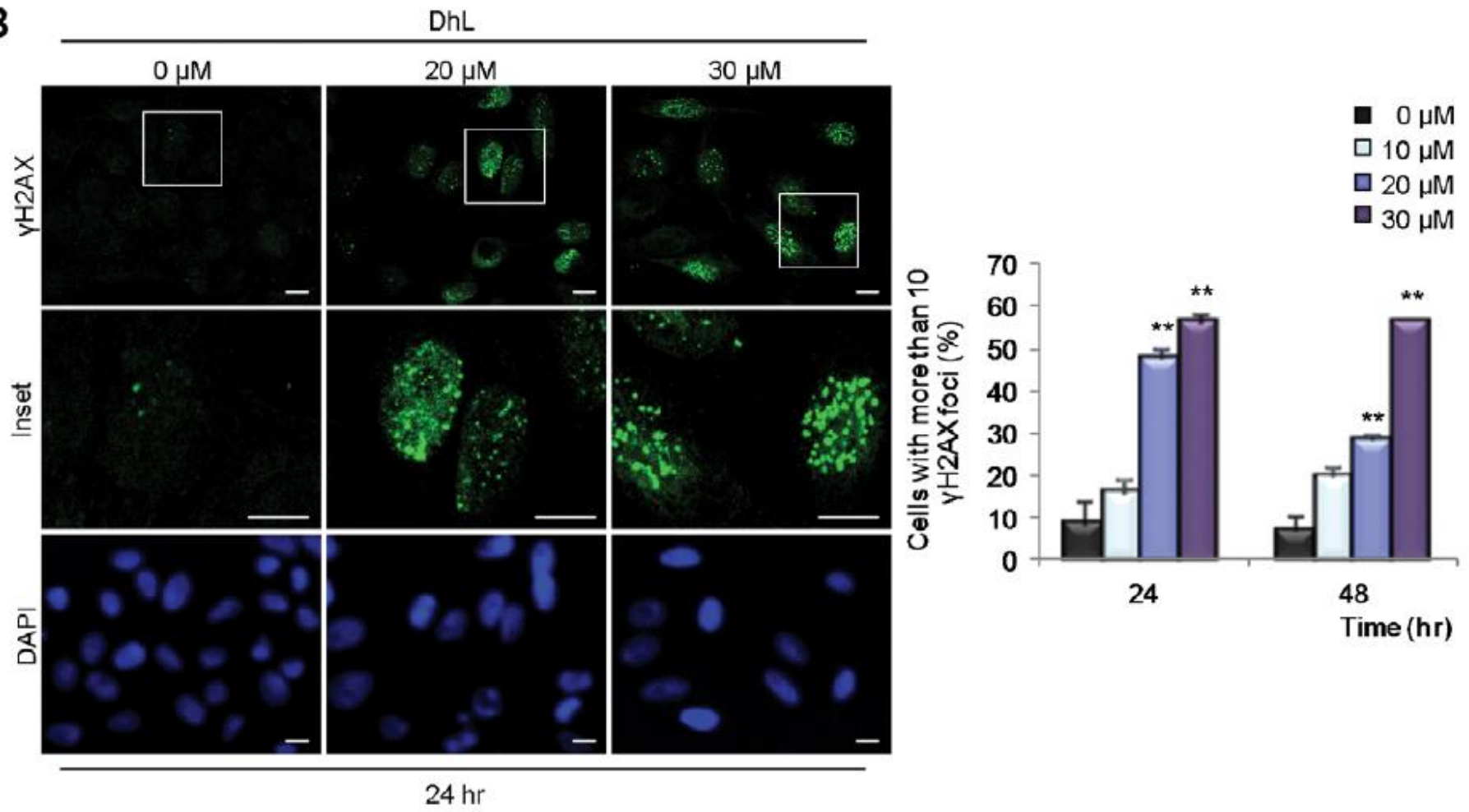
DhL induce apoptosis de células tumorales humanas en cultivo

D



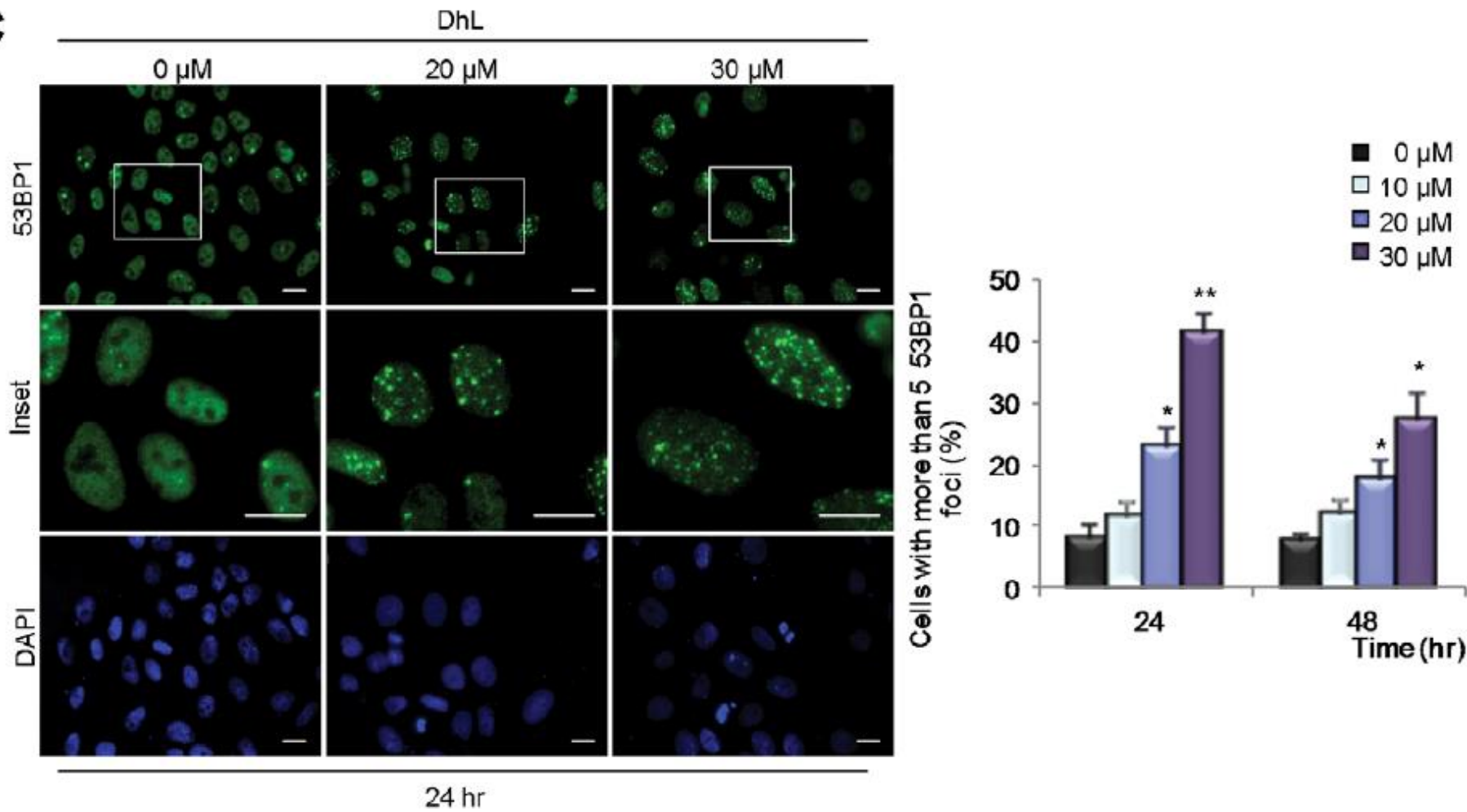
El tratamiento con DhL provoca la acumulación de marcadores de daño en el ADN

B

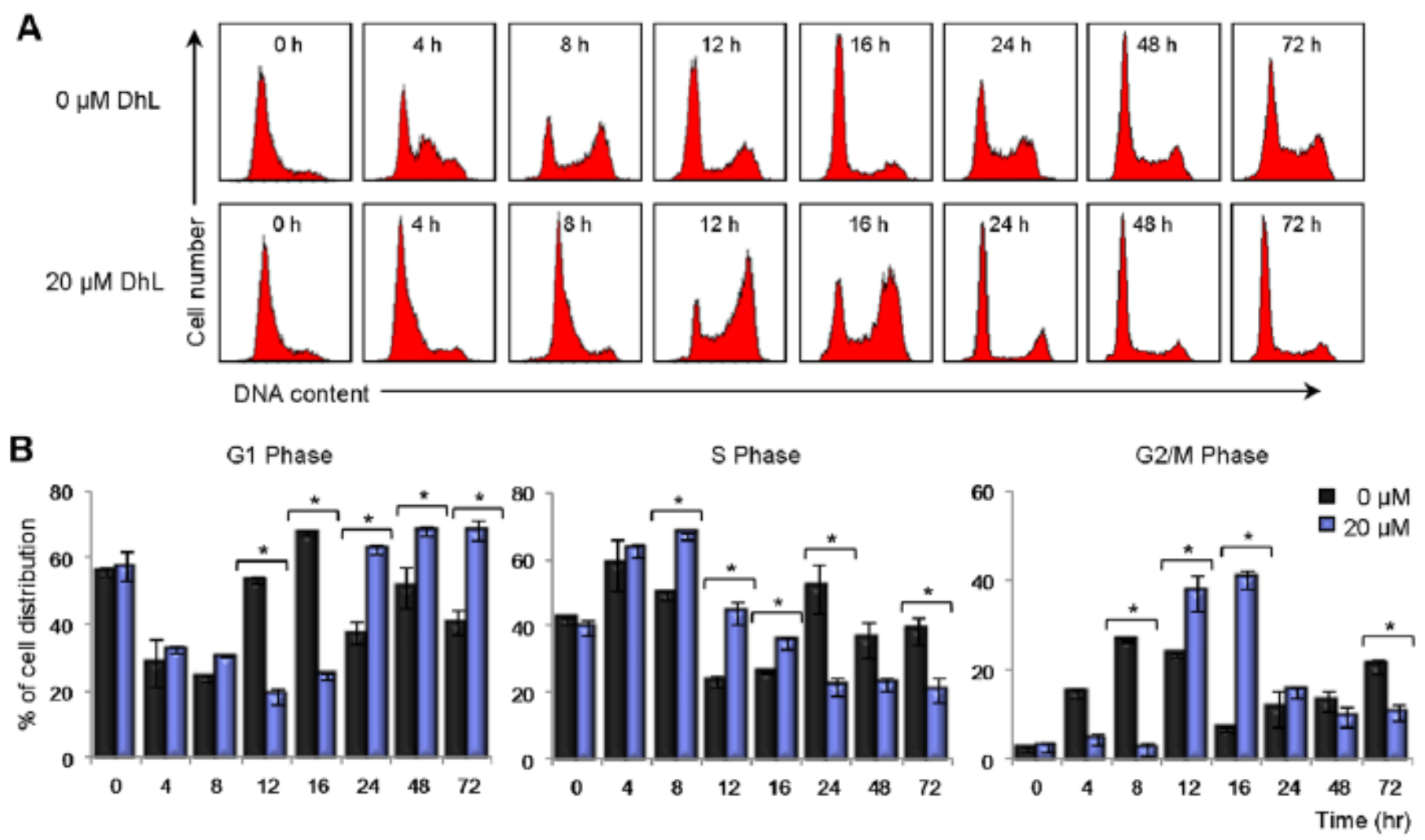


El tratamiento con DhL provoca la acumulación de marcadores de daño en el ADN

C

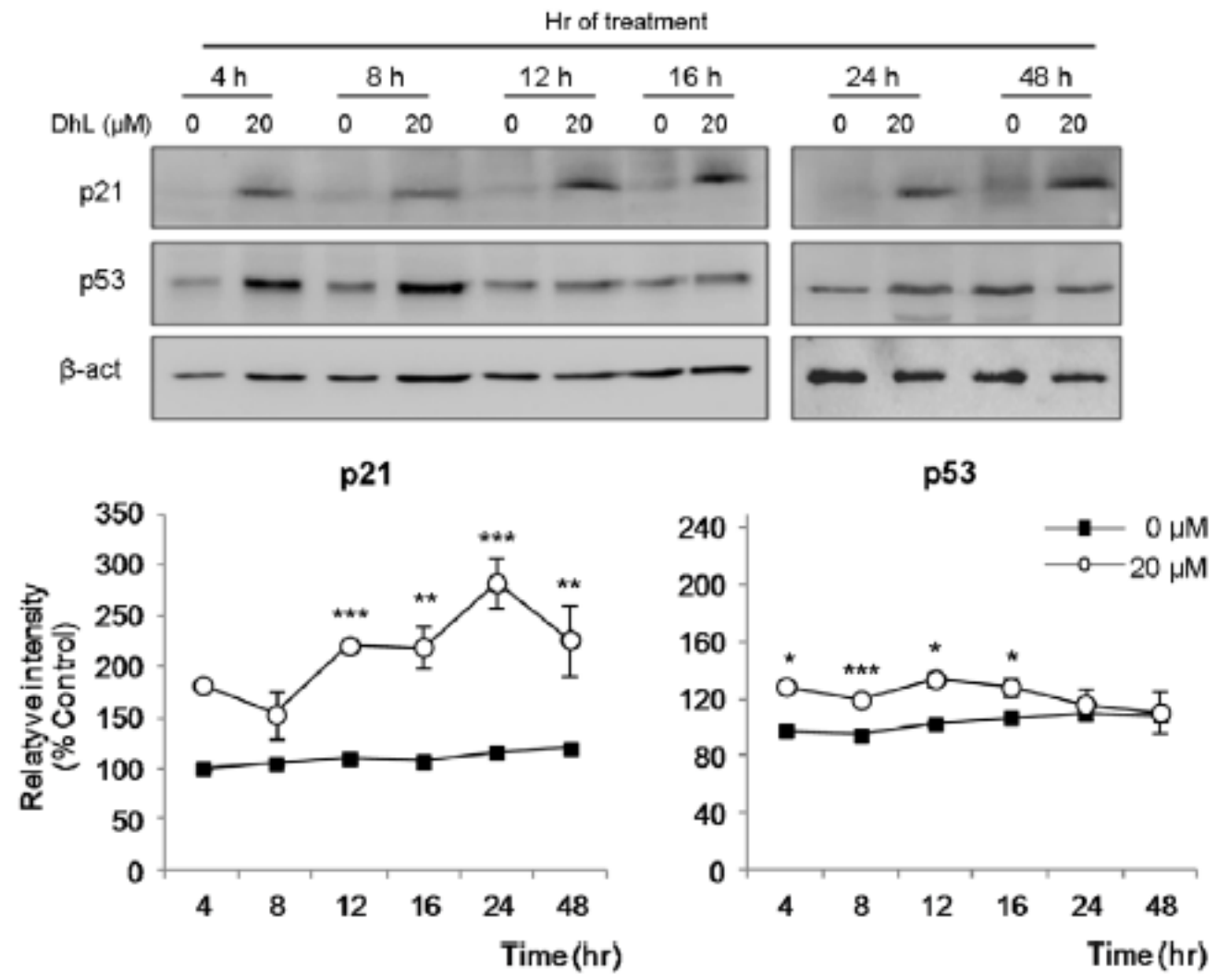


DhL inhibe el crecimiento celular por arresto en G2/M y acumulación en G1



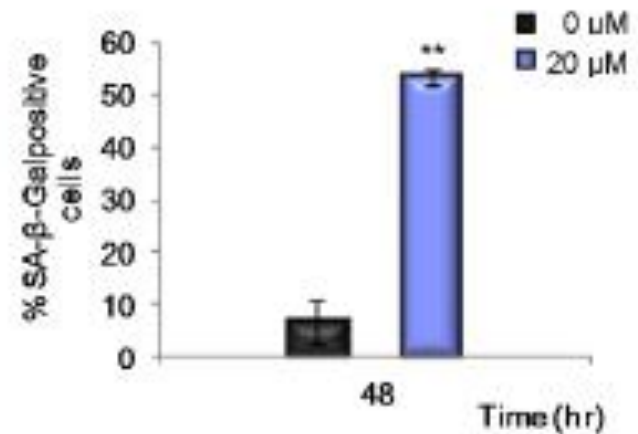
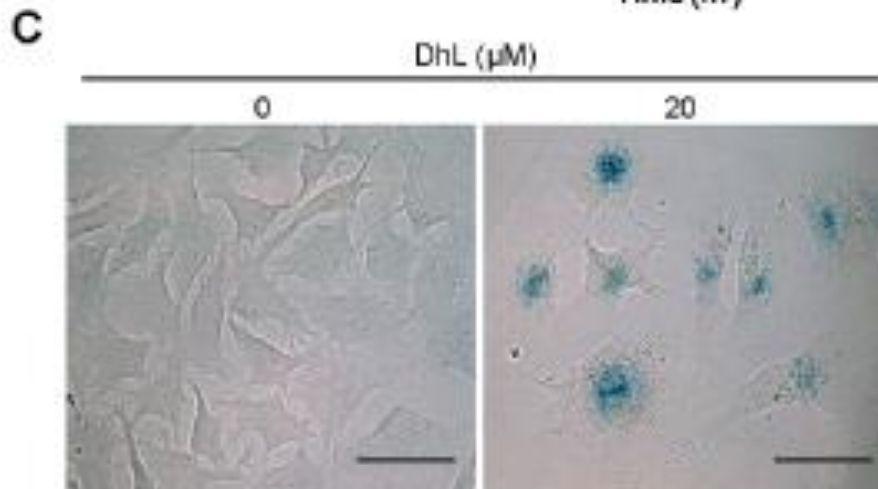
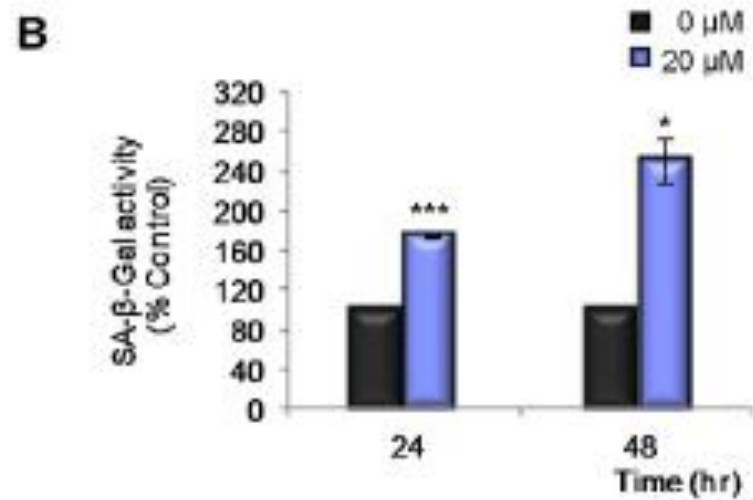
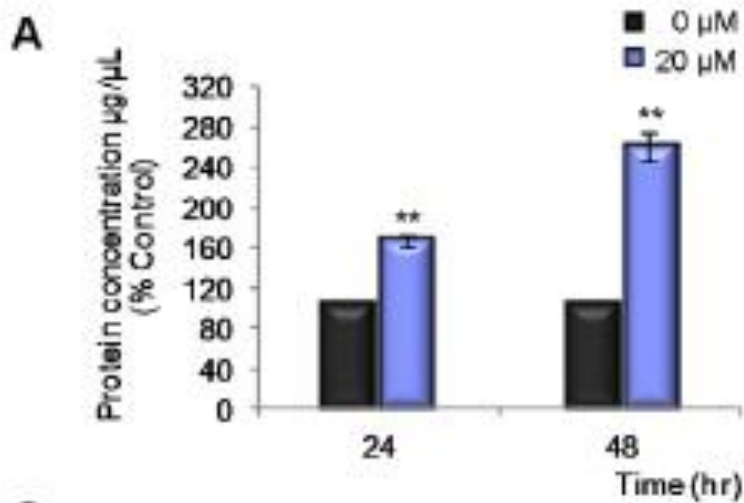
p21 y p53

A

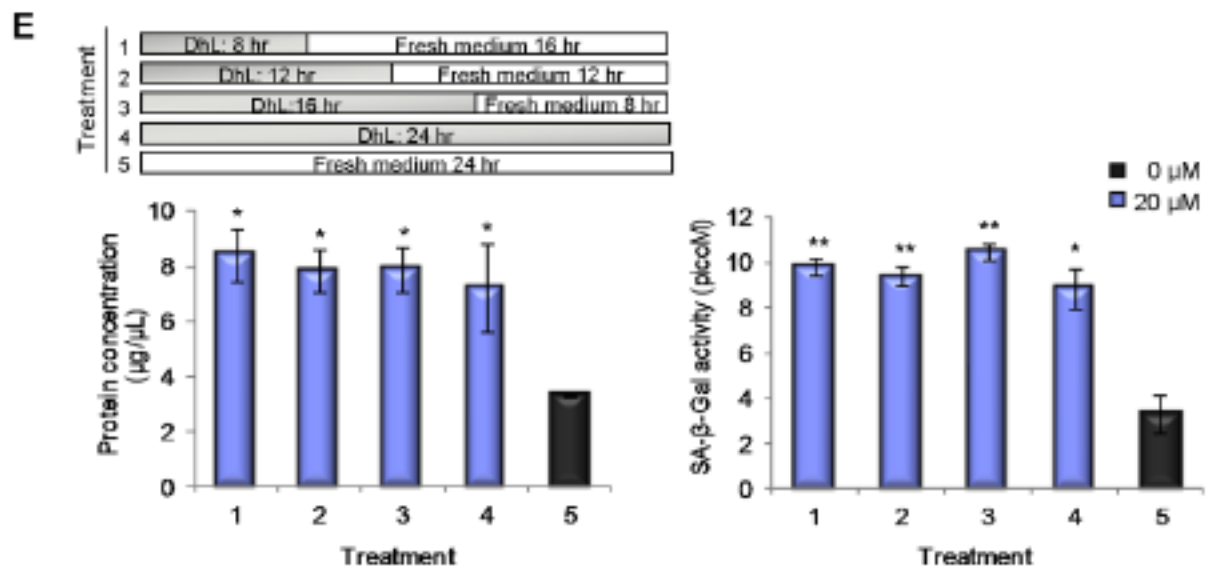
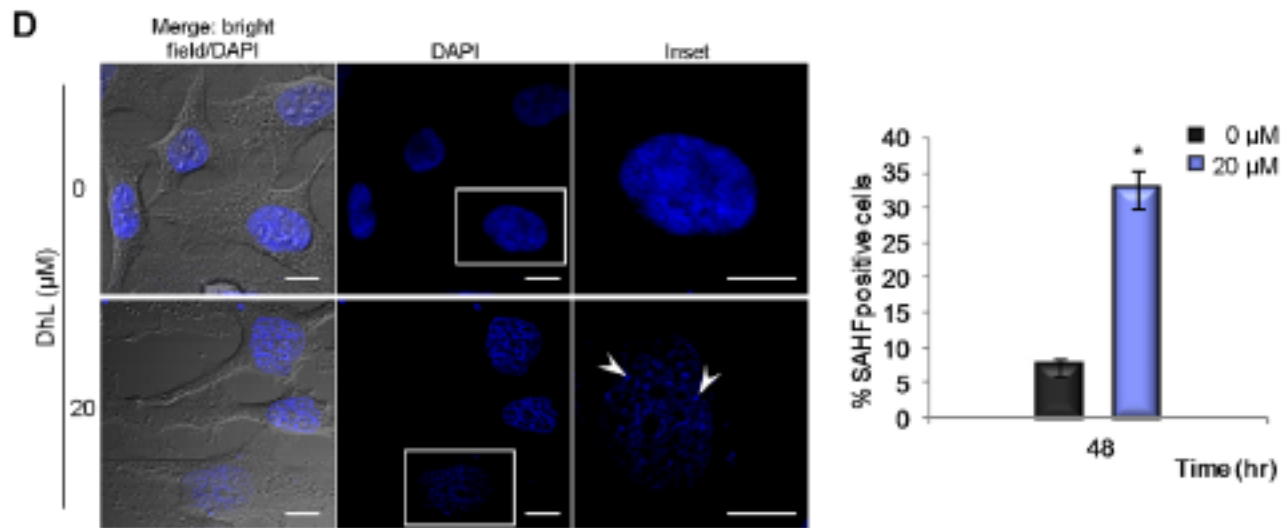


B

DhL induce la senescencia celular



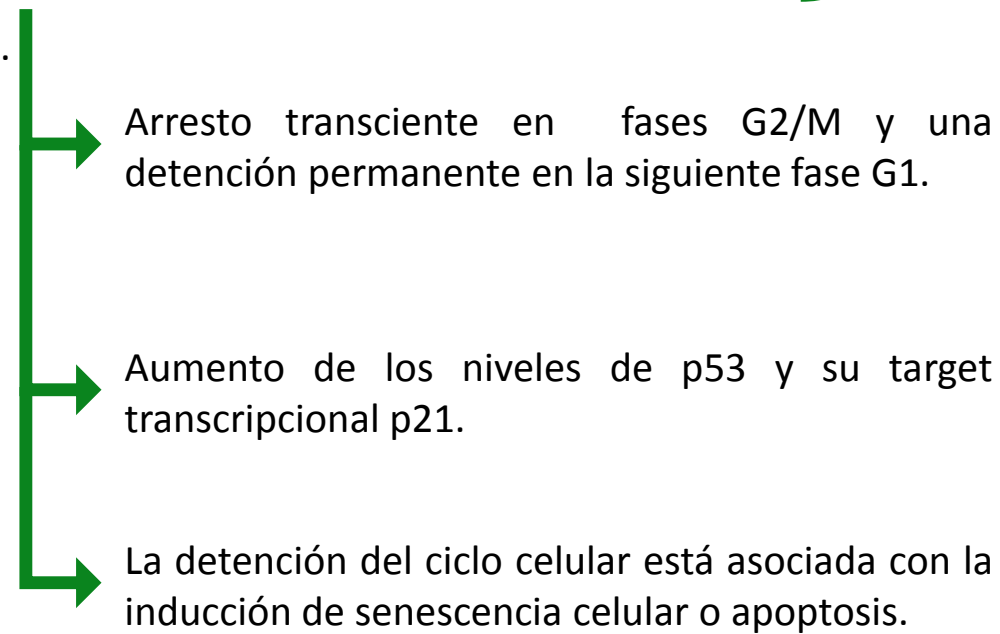
DhL induce la senescencia celular



★ 20μM de DhL inhibe la proliferación, sin aumentar la muerte celular.

★ 30μM de DhL induce apoptosis

Incremento en los sensores que responden al daño en el ADN: γ-H2AX y 53BP1.



Células B16 F0 y B16 F10 de melanomas de ratones

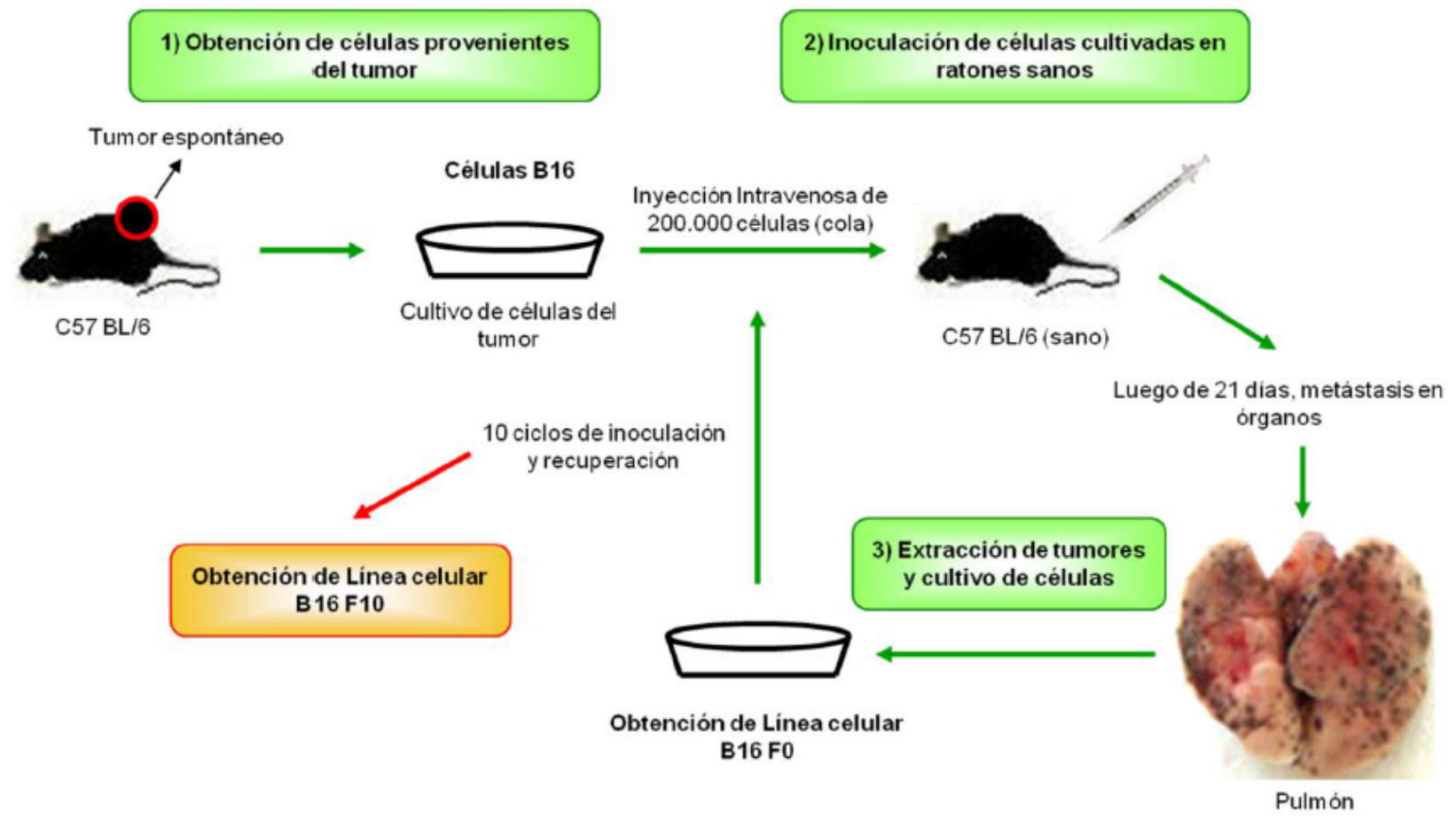
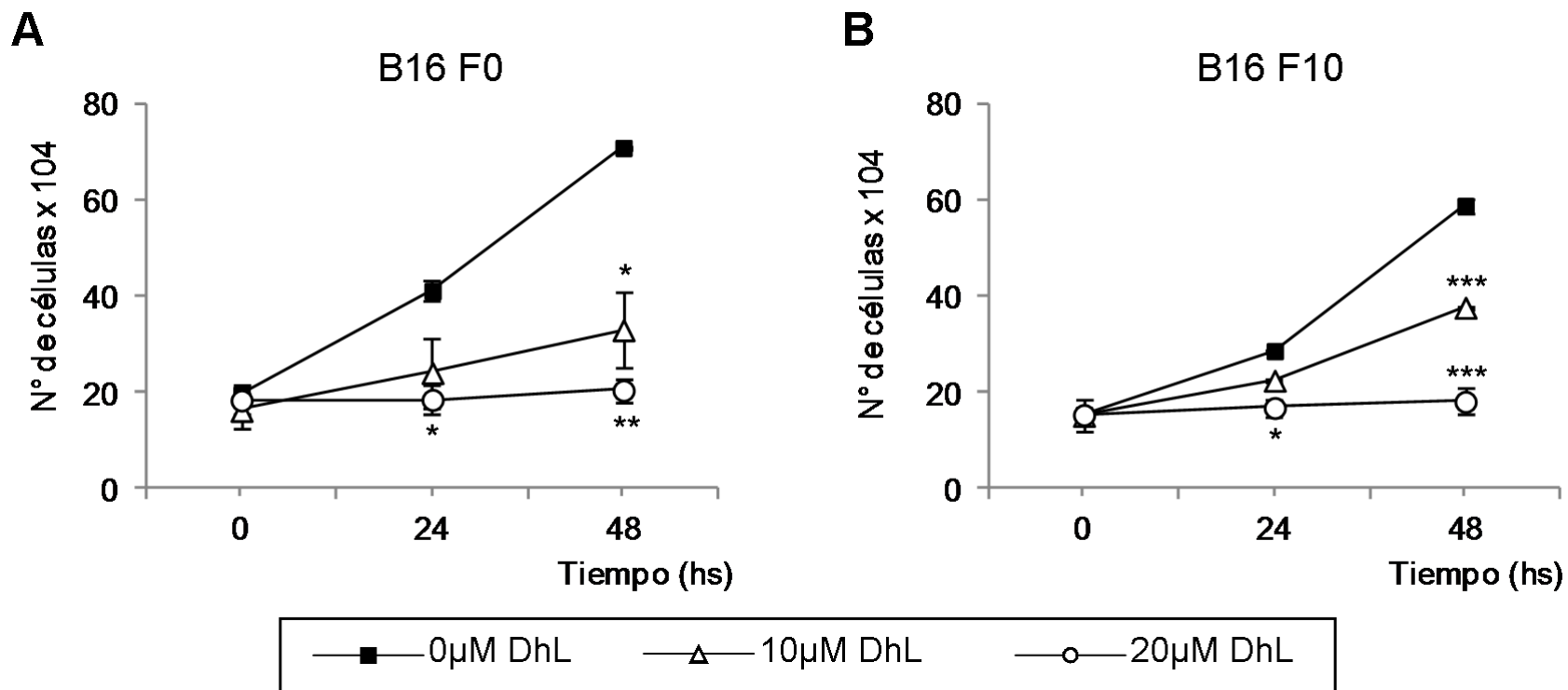
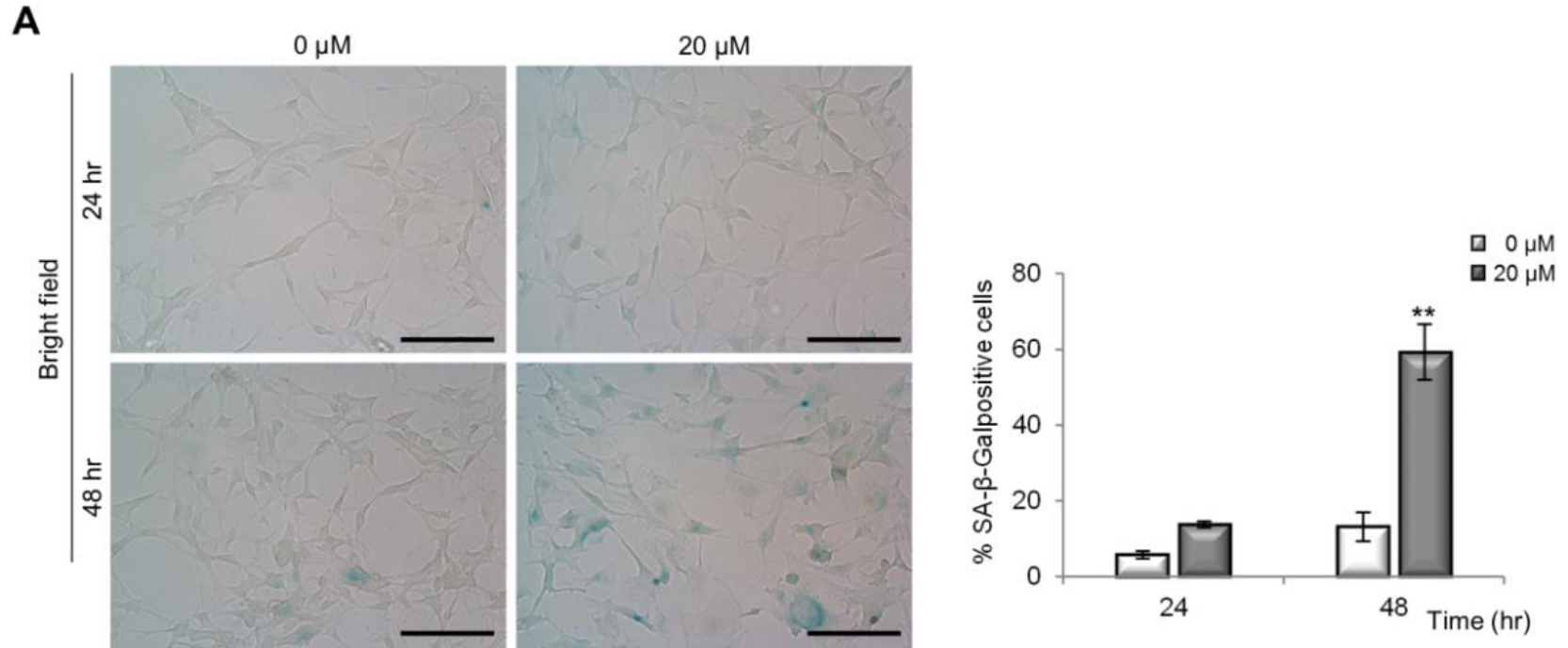


Figura 2.23: Modelo Singénico in vivo de ratones C57BL/6 y la obtención de las líneas de melanoma B16 F0 y B16 F10

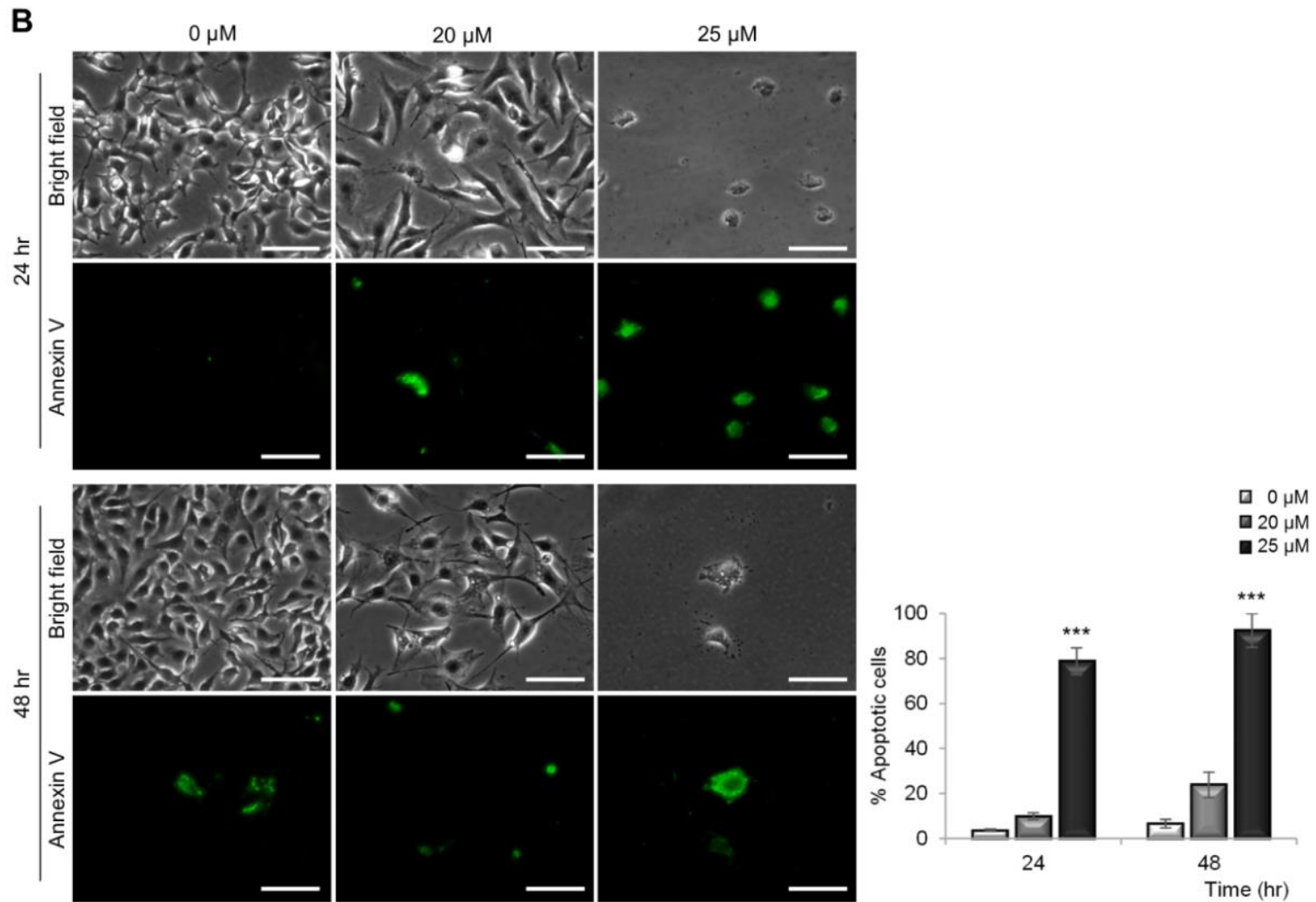
DhL inhibe la proliferación de células de melanoma de ratón B16



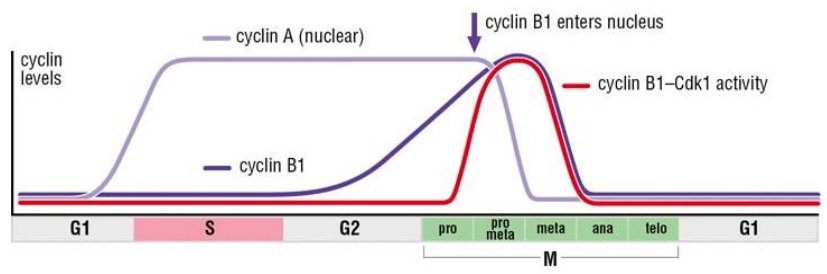
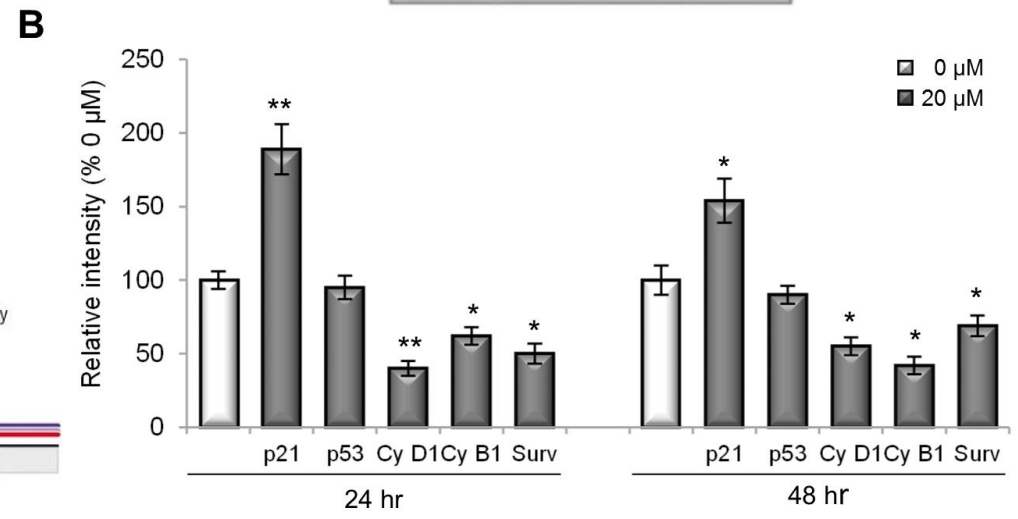
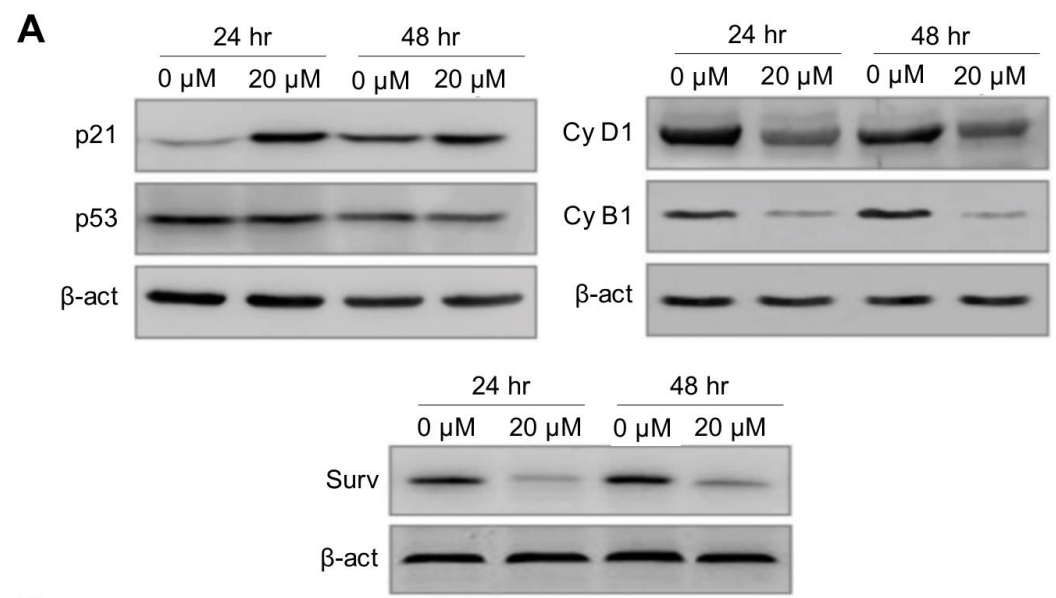
DhL induce senescencia y apoptosis en células B16 F0



DhL induce senescencia y apoptosis en células B16 F0



DhL estimula la expresión de p21 e inhibe la expresión de Cy D1, B1 y survivina en células B16 F0



Generación de melanomas y tratamientos con DhL

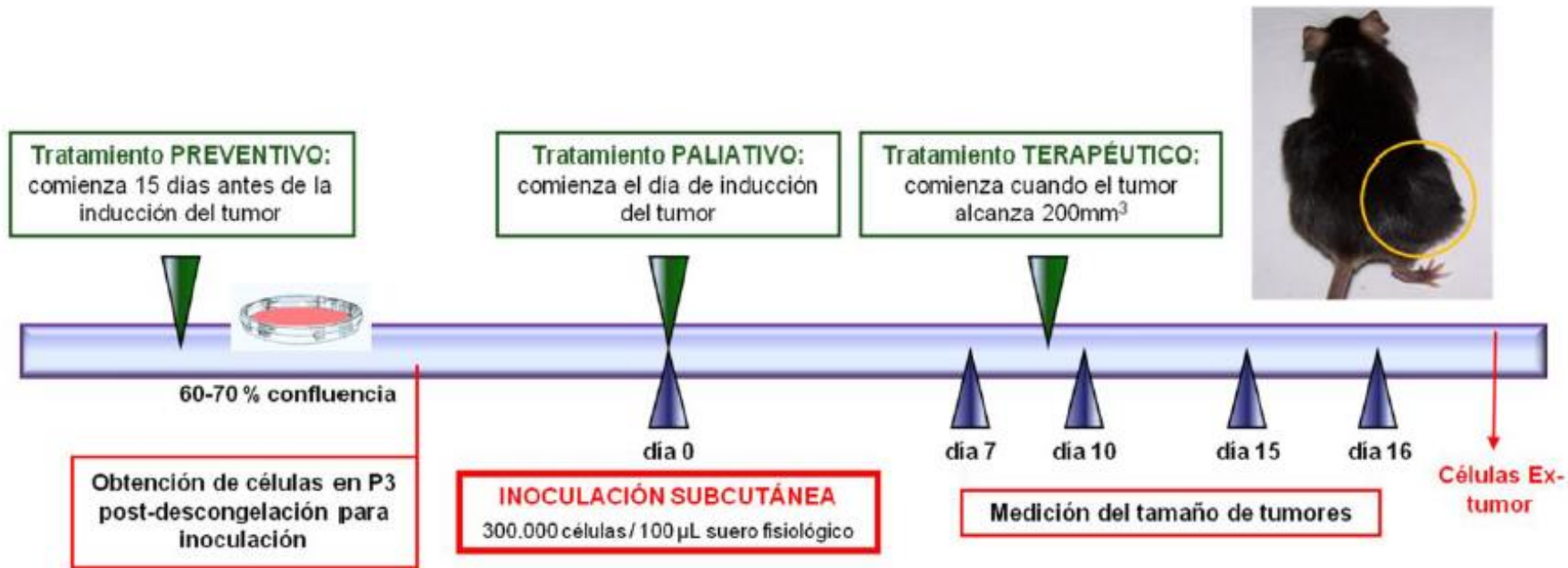
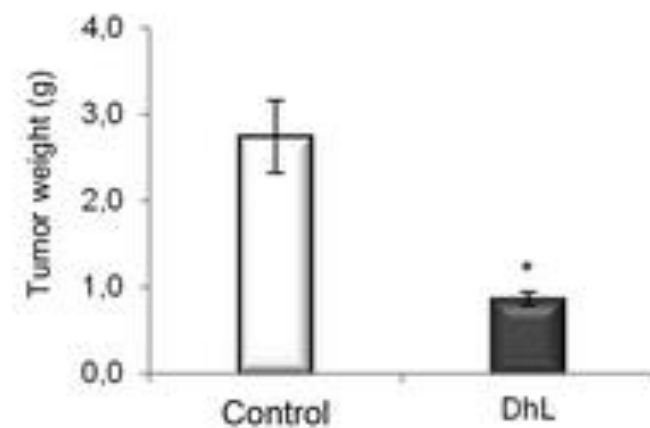
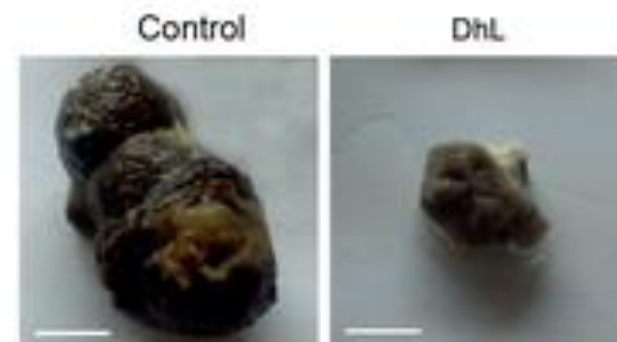
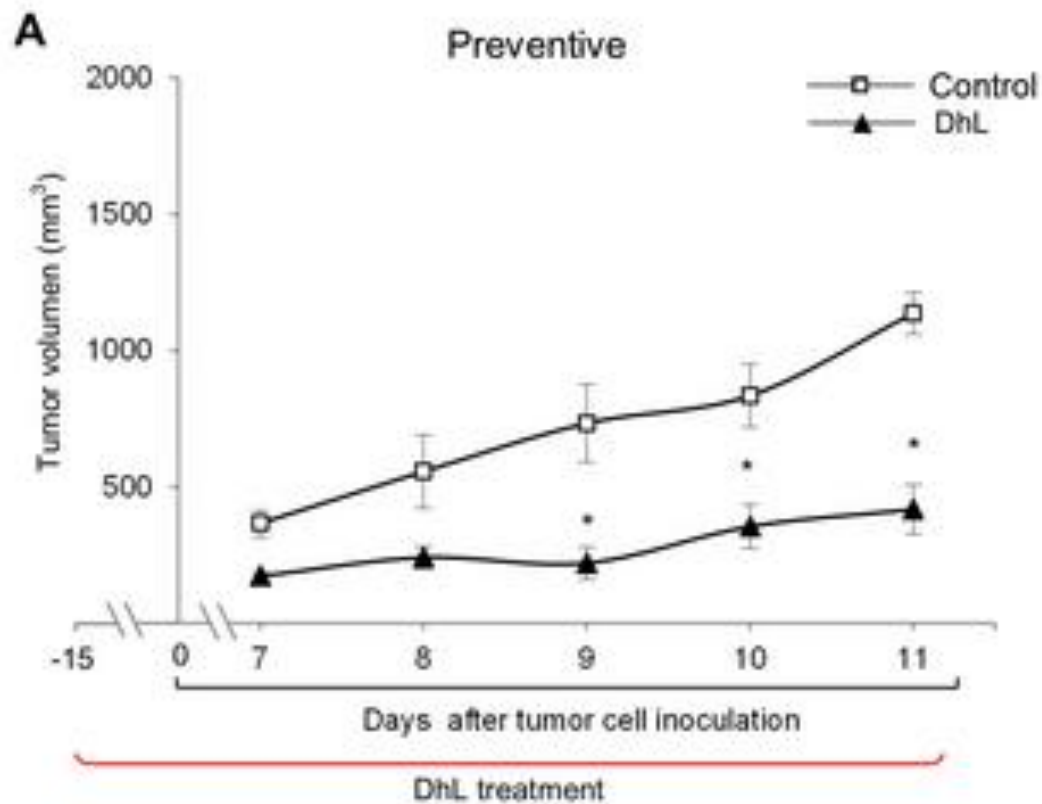
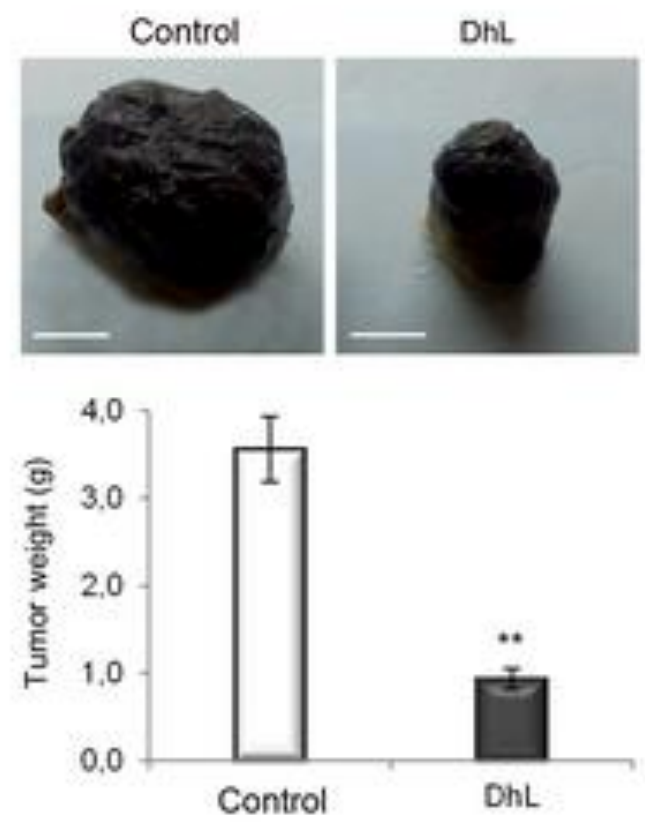
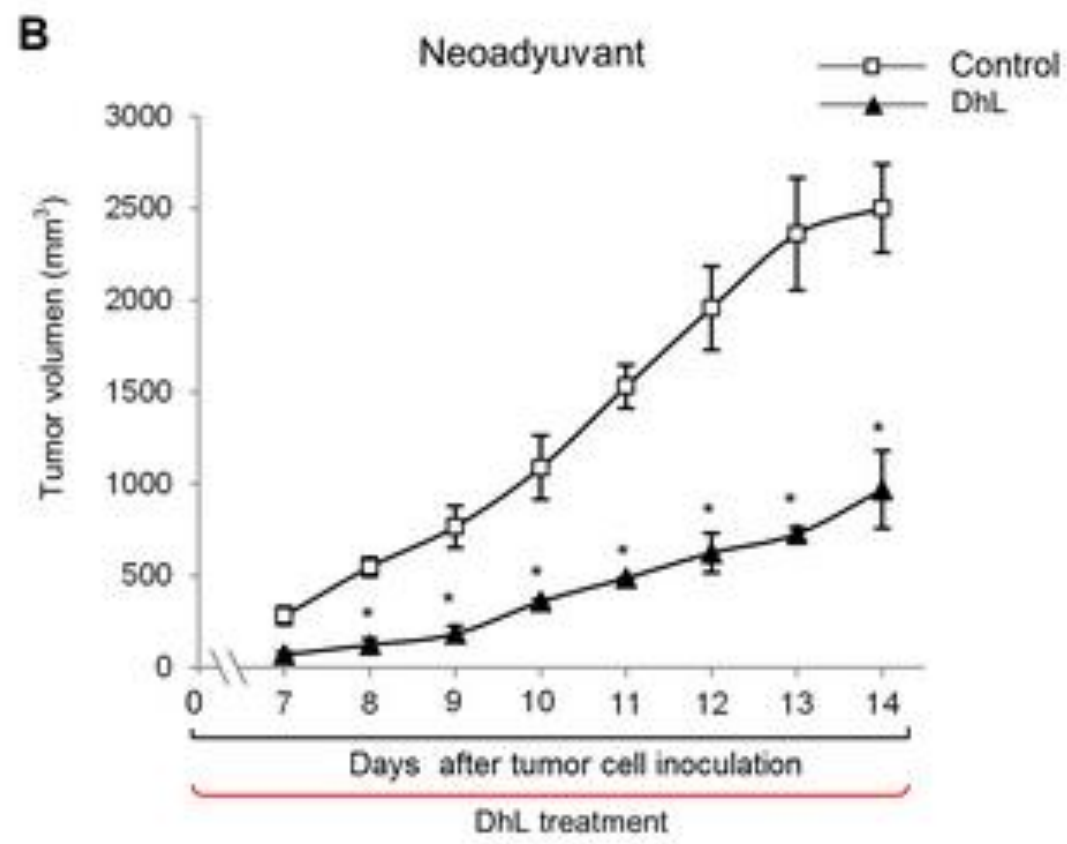


Figura 2.22: Esquema del curso temporal de la generación de tumores en ratones C57BL/6 utilizando las líneas de melanoma B16 y los respectivos tratamientos con DhL.

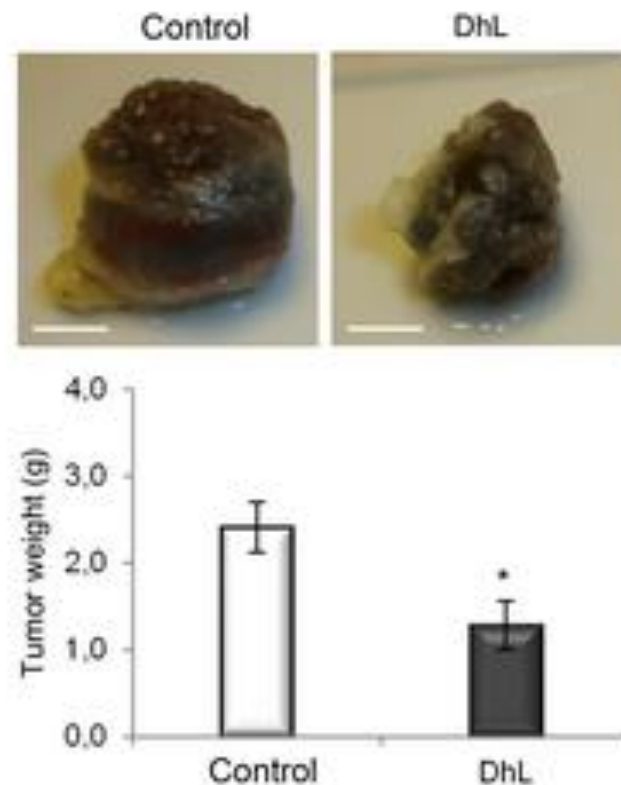
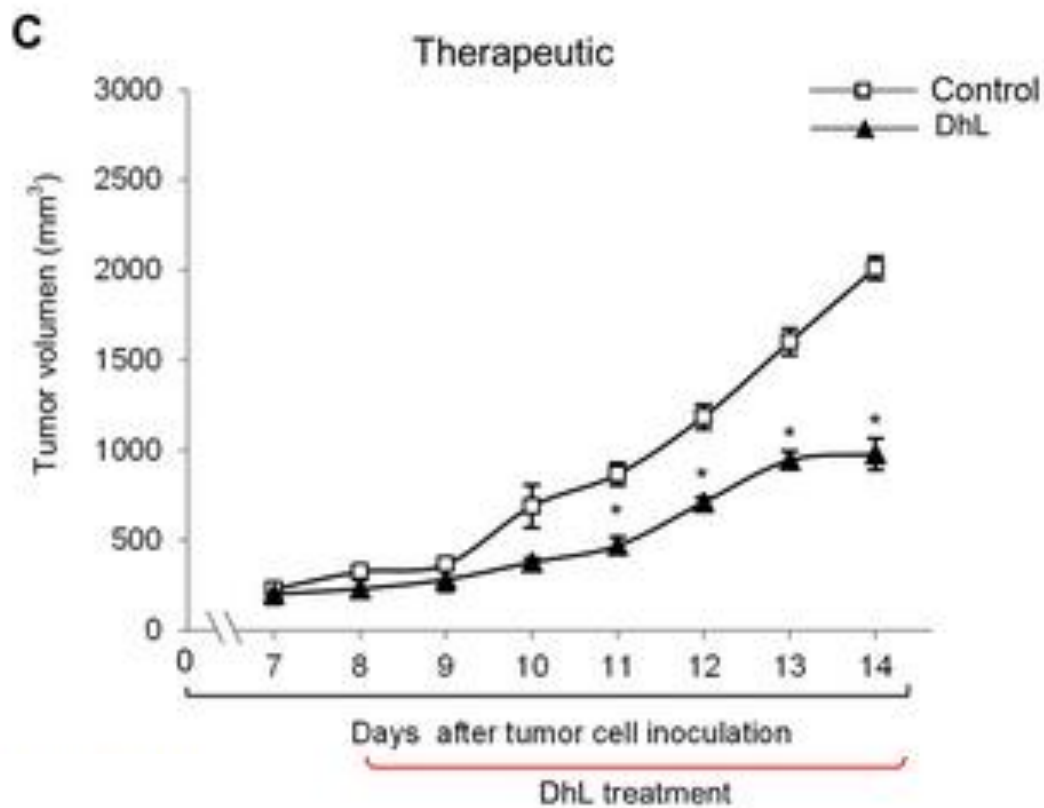
DhL inhibe el crecimiento de melonamas (uso de 3 tratamientos)



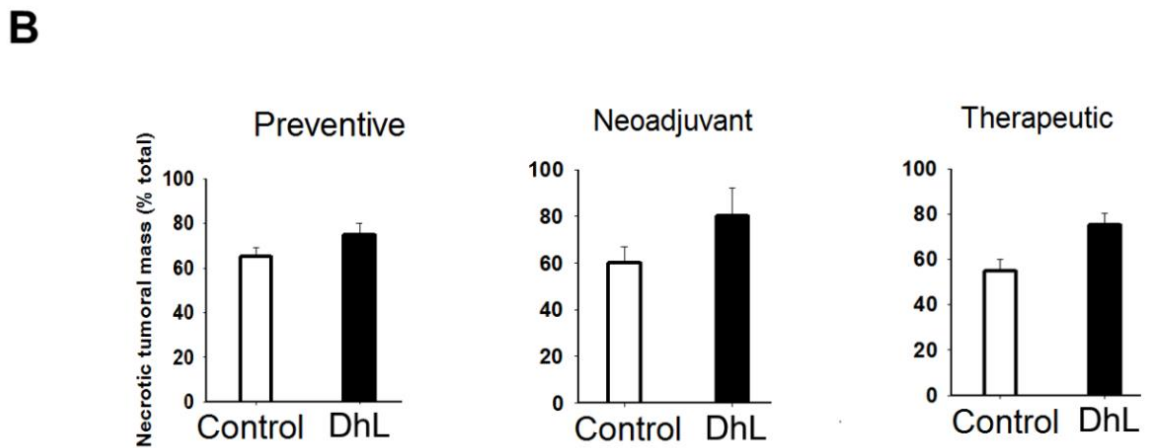
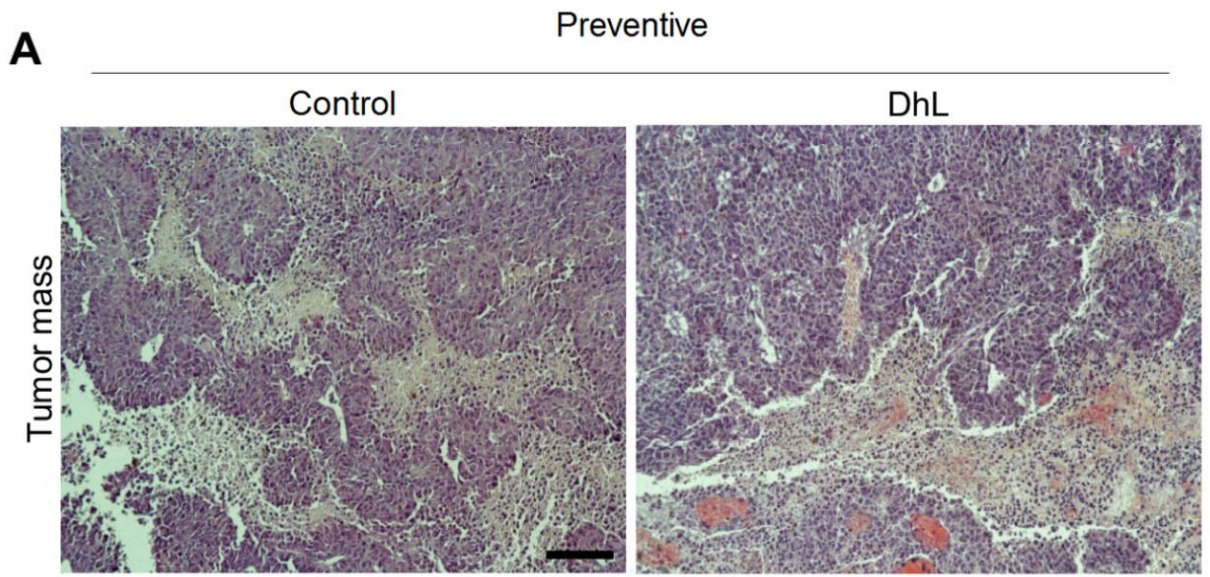
DhL inhibe el crecimiento de melonamas (uso de 3 tratamientos)



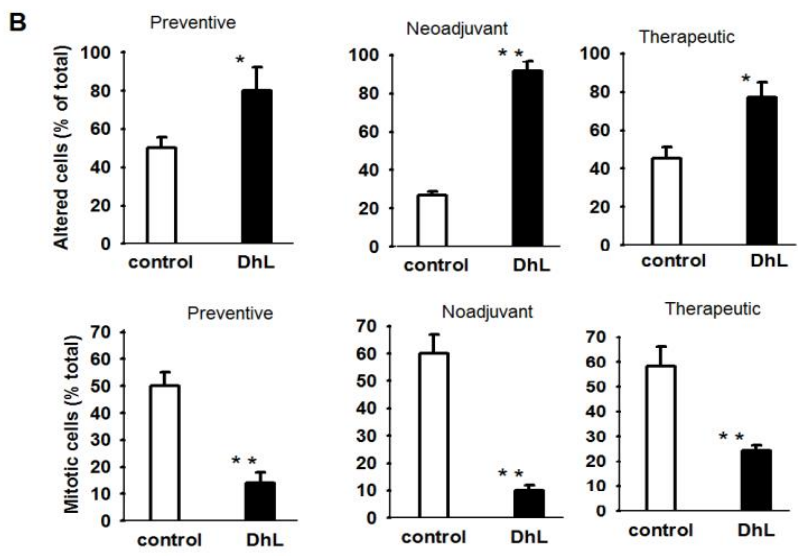
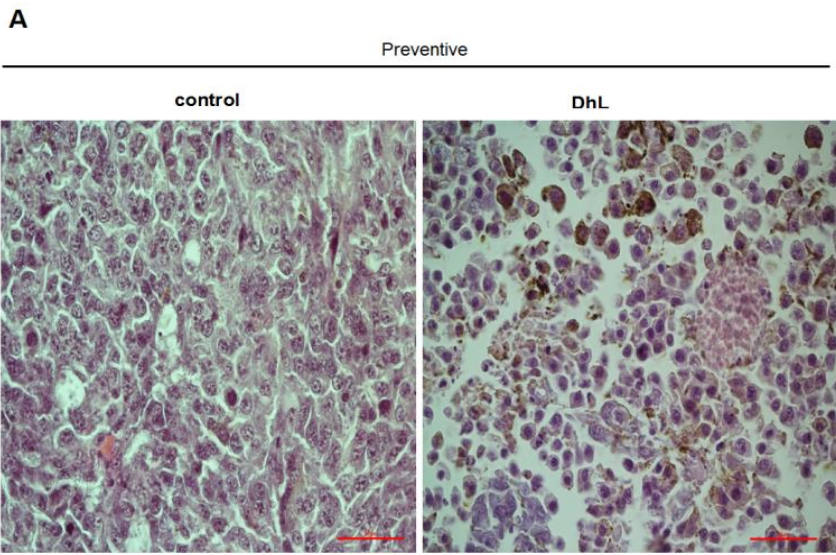
DhL inhibe el crecimiento de melonamas (uso de 3 tratamientos)



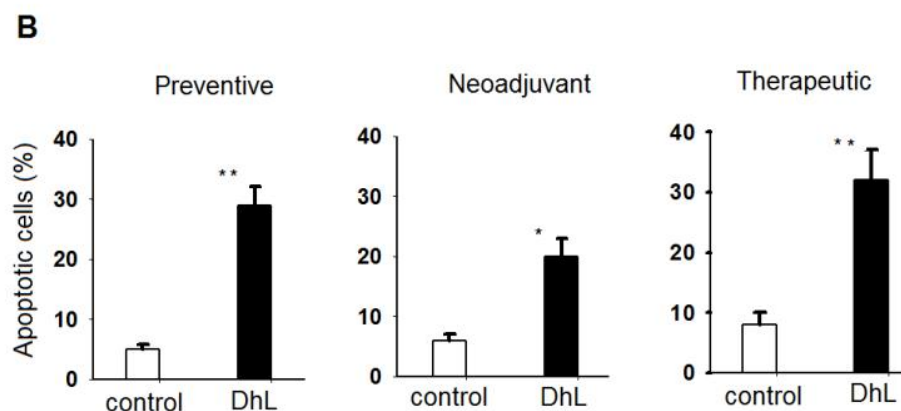
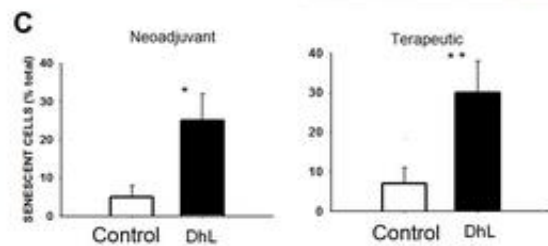
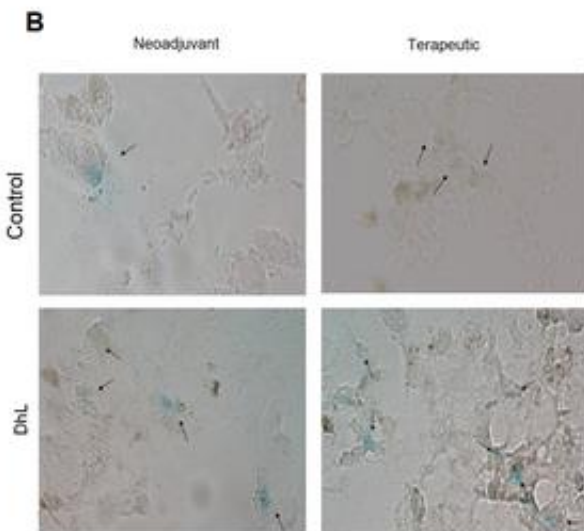
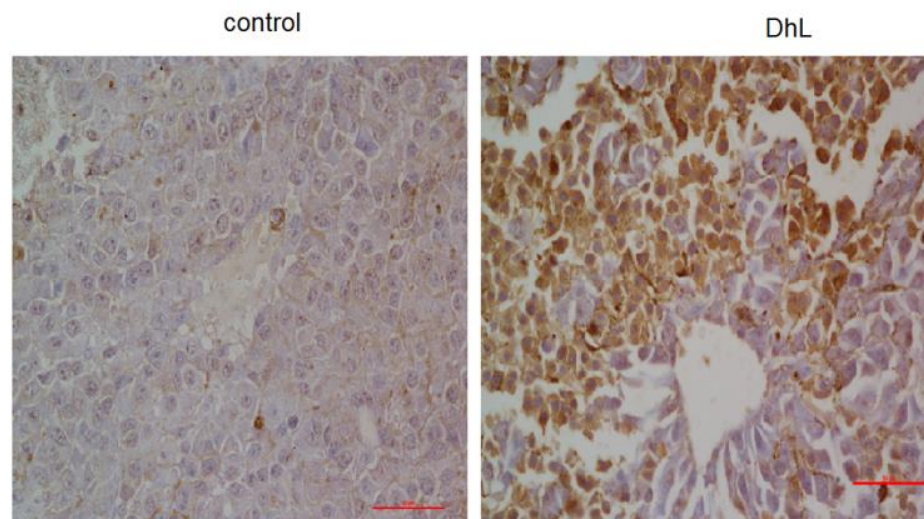
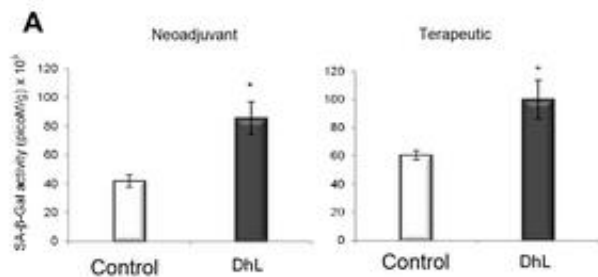
Aspecto de los tumores



DhL altera la organización de las células en las zonas viables



DhL genera en los tumores senescencia y apoptosis



Modelo matemático aplicado al crecimiento tumoral (Ecuación de Gompertz)

$$X_t = K \exp(\log(X_0/K) \exp(-\alpha t))$$

Donde X_t es la población resultante, o tamaño final de la población al término del periodo observado (en el caso del cáncer, esta sería la cantidad terminal de células tumorales existentes en el paciente).

K es la capacidad de carga del ecosistema -o del organismo-, el más grande número de individuos o tamaño máximo que puede alcanzar esa población, gobernada por la disponibilidad de nutrientes.

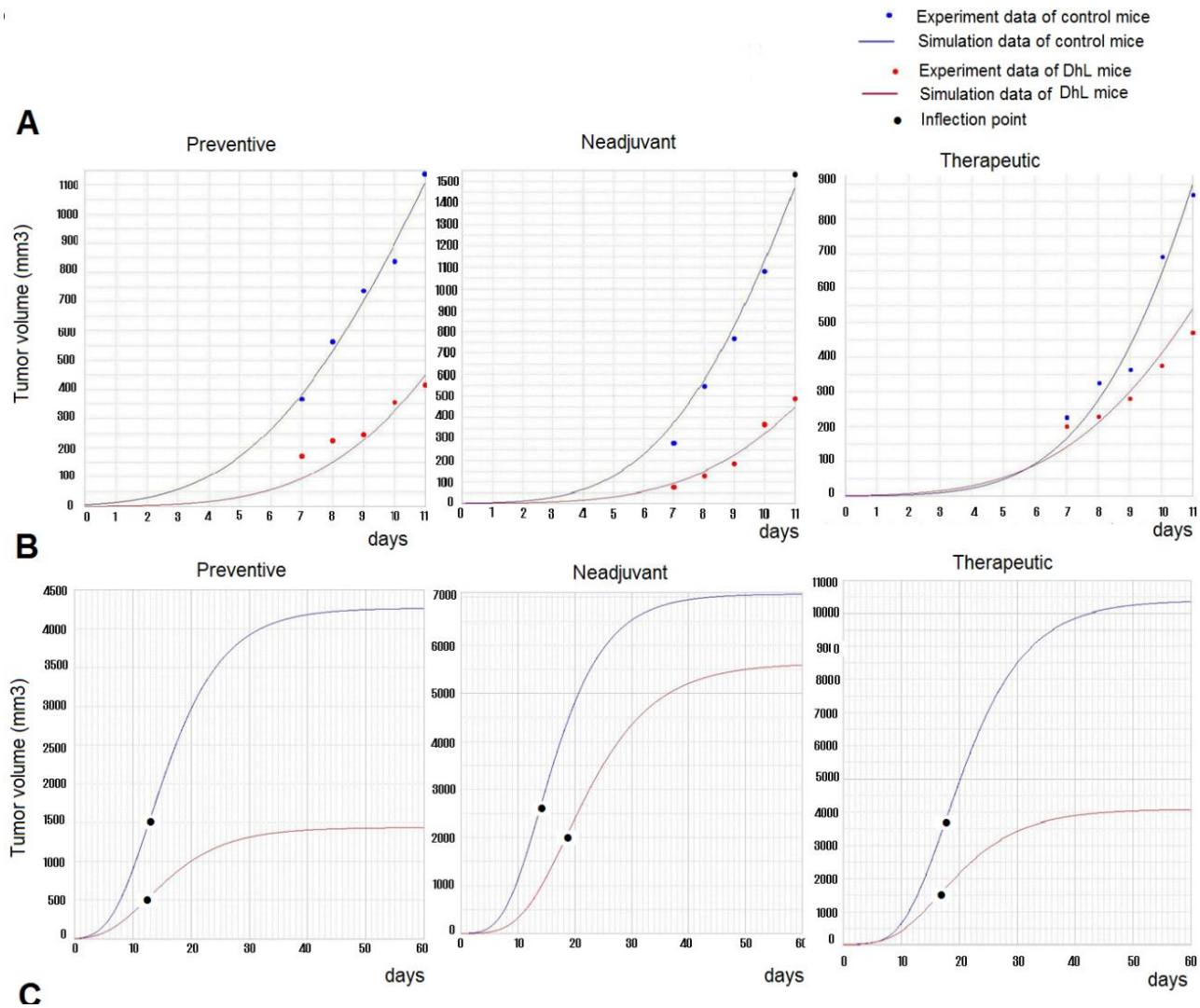
X_0 obviamente es el tamaño de la población (el número de células) en el tiempo cero, es decir al inicio del cálculo, mientras que \log se refiere al logaritmo de base 10, expresión matemática útil para lidiar con cantidades numéricas enormes o sumamente pequeñas.

Finalmente, α es el cociente de proliferación o ritmo de replicación de esa especie (si se trata de una población en un ecosistema) o la tasa de multiplicación de las células tumorales de acuerdo con su origen. Las células del epitelio digestivo por ejemplo se reproducen cada 7 días, las células sanguíneas cada 120, etc. Es importante observar sin embargo que las células de un cáncer pobremente diferenciado tienden a replicarse más rápidamente. A las células totalmente indiferenciadas (inidentificables como pertenecientes a algún tejido original) se les denomina anaplásicas, siendo estas las de más rápida replicación. Debido al alto grado de mutaciones y heterogeneidad celular que registran estos tejidos el valor de α puede, de hecho, variar en el tiempo.

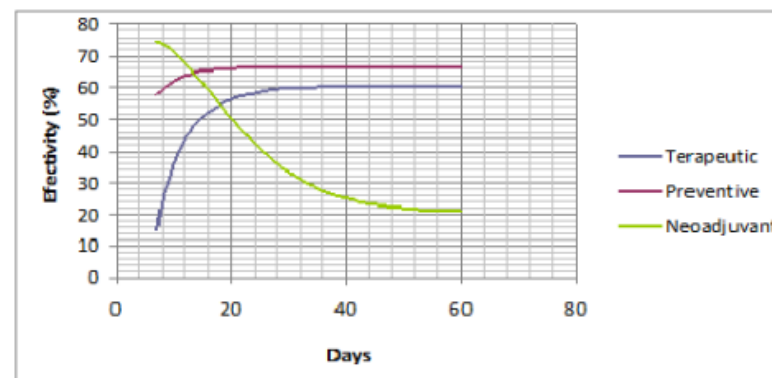
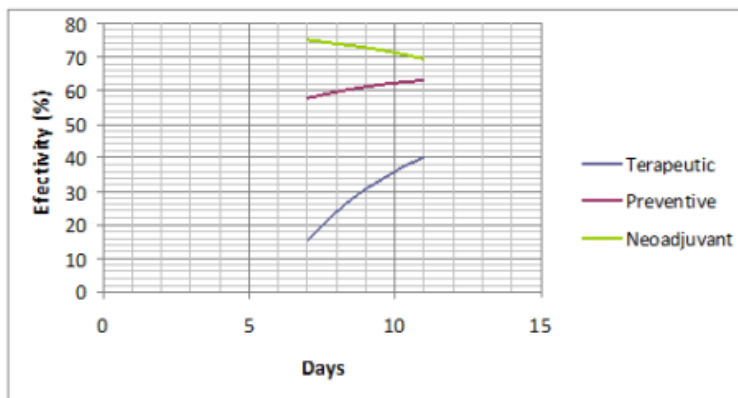
Modelo matemático aplicado al crecimiento tumoral (Ecuación de Gompertz)

$$V_{(t)} = V_0 e^{\left(\frac{\beta}{\alpha} (1 - e^{(1-\alpha t)})\right)}$$

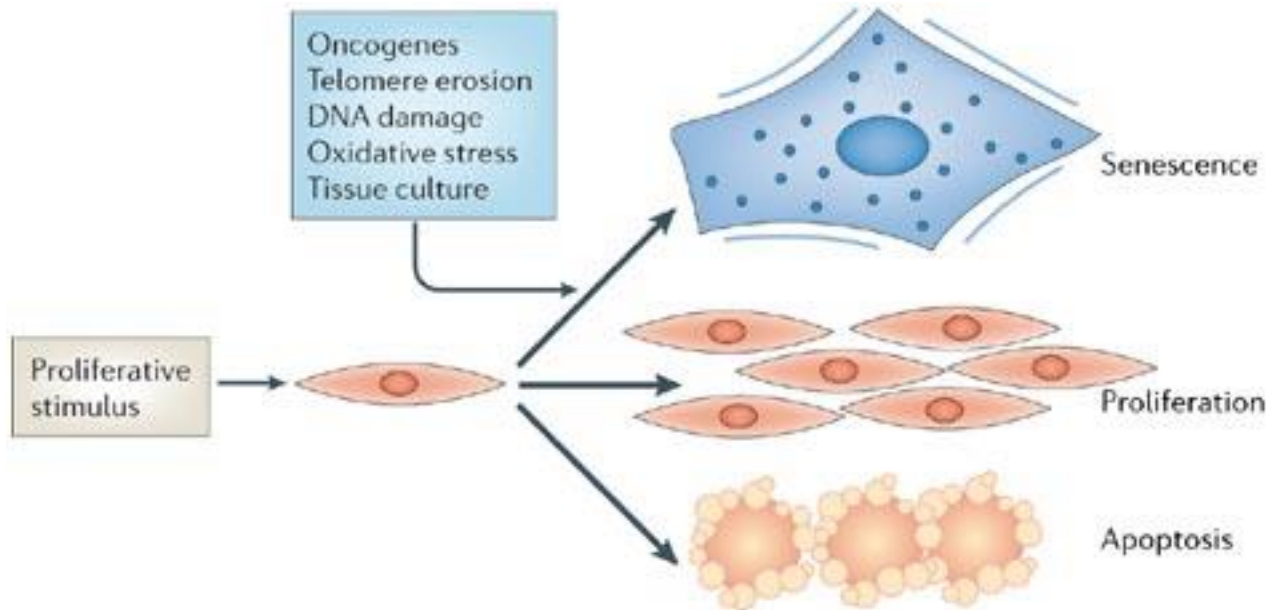
Modelo matemático aplicado al crecimiento tumoral (Ecuación de Gompertz)



Modelo matemático aplicado al crecimiento tumoral (Ecuación de Gompertz)

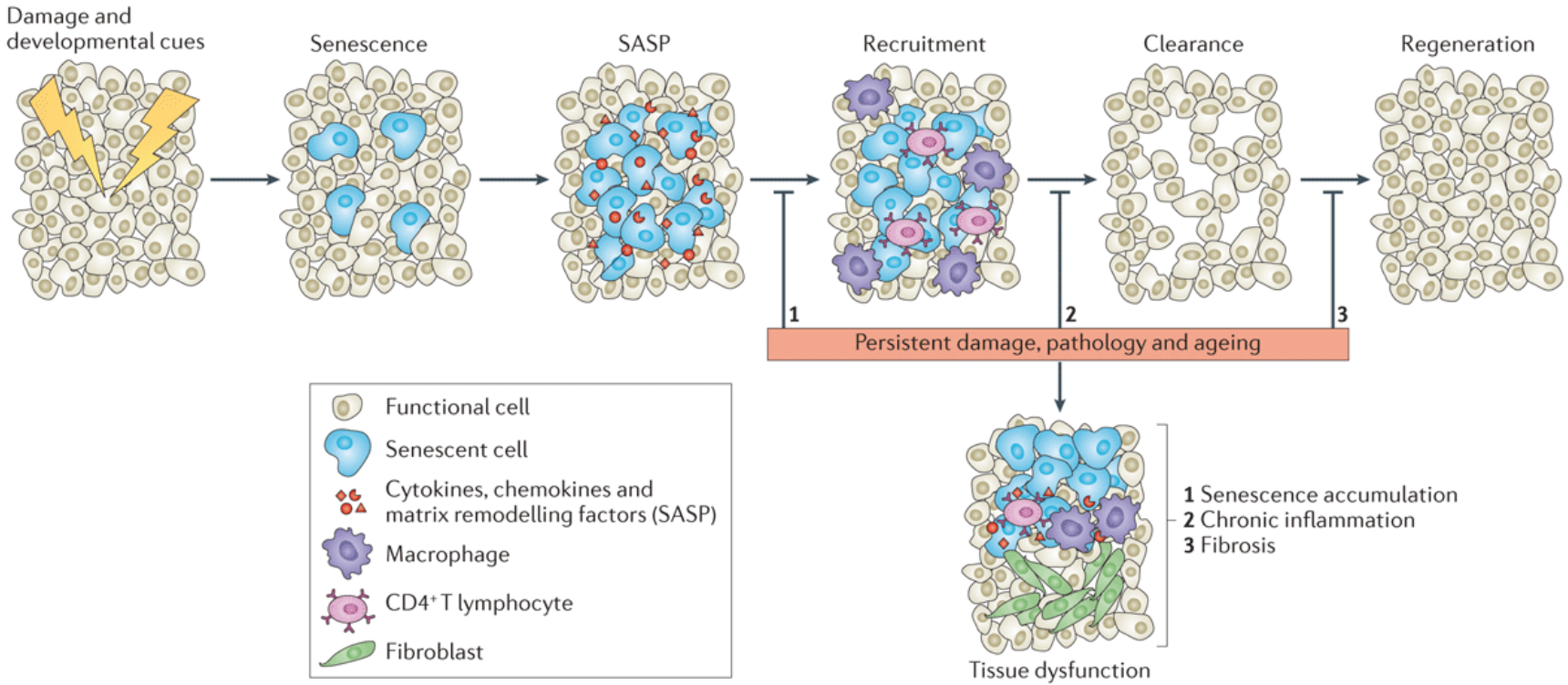


Senescencia, Apoptosis y Senolíticos



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Senescencia, Apoptosis y Senolíticos



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

I H E M



CONICET

U N C U



UNCUYO
UNIVERSIDAD
NACIONAL DE CUYO



Universidad Nacional del Nordeste