

EL METABOLITO NAD⁺ Y EL ENZIMA QUE LO PRODUCE, NAMPT, SON ELEMENTOS ESENCIALES PARA EL MANTENIMIENTO DE LAS CÉLULAS MADRE TUMORALES EN GLIOMA

Un equipo de investigadores del Instituto de Biomedicina de Sevilla – IBiS- describe como los niveles de NAD⁺ son esenciales para mantener las células madre tumorales y como la reducción de NAMPT y el agotamiento de NAD reducen la acumulación y la proliferación de células madre neurales.

Las células madre del cáncer de glioma (GSC) son un pequeño subconjunto de células con propiedades de renovación automática y capaces de iniciar nuevos tumores que contribuyen a la progresión, el mantenimiento, la jerarquía y la complejidad del glioma.

Las GSC son altamente resistentes a la quimioterapia y la radioterapia. Se cree que estas células son responsables de las recaídas tumorales y el desenlace fatal de los pacientes después de desarrollar un glioblastoma recurrente o un glioma de alto grado.

Las GSC son células bajo estrés replicativo con altas demandas de suministro del metabolito NAD para reparar el ADN, mantener la capacidad de auto renovación y para inducir la plasticidad del tumor. El NAD alimenta las polimerasas Poly-ADP (PARP) y las desacetilasas dependientes de NAD (SIRTUINAS) que contribuyen al fenotipo GSC. NAD es un cofactor importante para las células que requieren altas demandas energéticas y ayuda a mantener la función neural. De hecho, el aumento en los niveles de NAD retrasa la senescencia en células madre mesenquimales. Además, la reducción de NAMPT y el agotamiento de NAD reducen la acumulación y la proliferación de células madre neurales. Este eje energético está controlado principalmente por la enzima NAMPT, un importante oncogén que contribuye a la desdiferenciación del tumor.

La regulación negativa de NAMPT reduce la tumorigenicidad in vivo y se requiere para la progresión del ciclo celular de las células progenitoras del tallo neural. Los niveles de NAMPT y NAD + también median la resistencia radioactiva de los GSC. Por lo tanto, ser capaces de bloquear el crecimiento de las GSCs representa una nueva frontera en la terapia con glioma.

El enzima NAMPT podría representar, por tanto, un regulador clave para el mantenimiento de las GSC. Su inhibición puede atenuar las propiedades de las GSC al disminuir el suministro de NAD y,

en consecuencia, contribuir a un mejor resultado junto con las terapias actuales para el control del glioma.

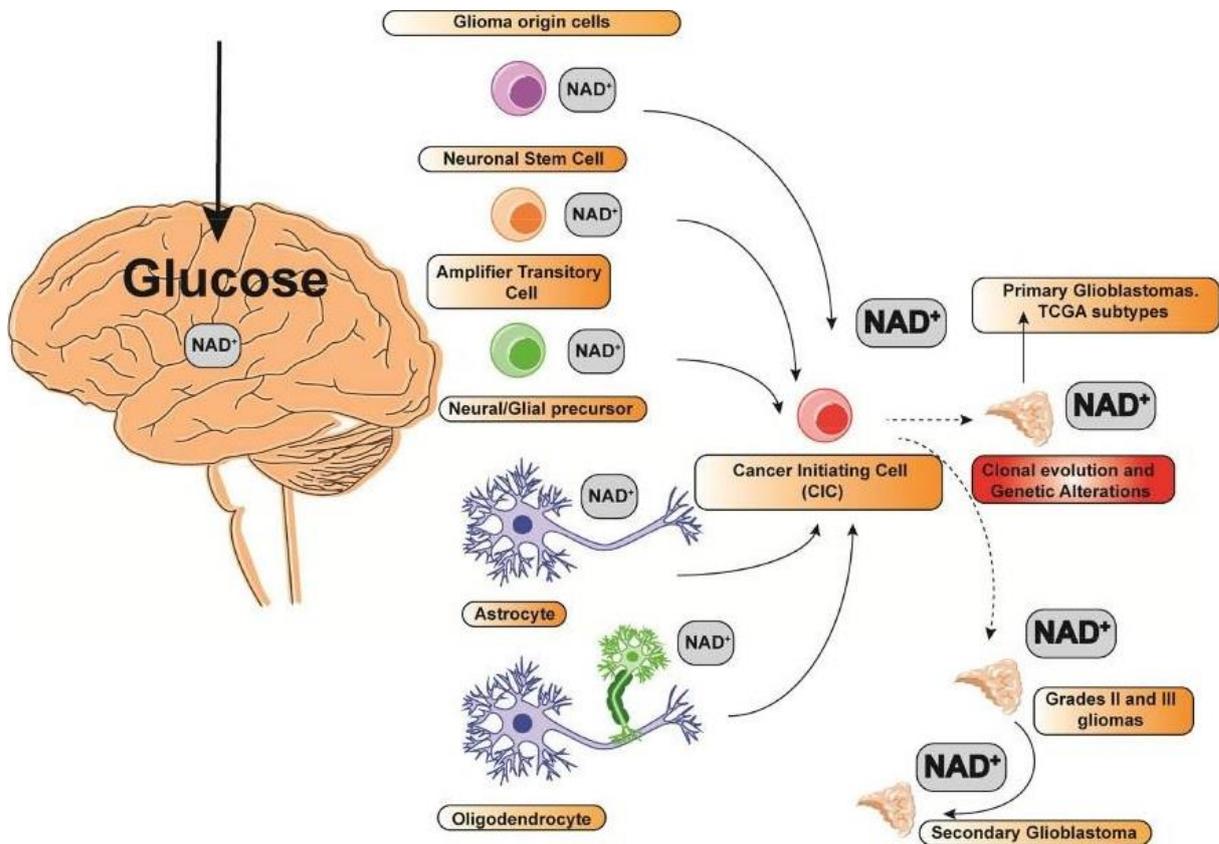


Figure. Glioma cell(s) of origin and NAD^+ relative consumption. The size of the font indicates the relative NAD^+ consumption. From Lucena-Cacace A, et al. *Front Oncol.* 2019;9:292.

Referencia:

Lucena-Cacace A, Umeda M, Navas LE, Carnero A. *NAMPT as a Dedifferentiation-Inducer Gene: NAD^+ as Core Axis for Glioma Cancer Stem-Like Cells Maintenance.* *Front Oncol.* 2019 May 2;9:292. doi: 10.3389/fonc.2019.00292.