

Células madre y cáncer: dilucidando el origen de la célula madre tumoral

J. Bosch Barrera¹, J. M. López-Picazo González¹, J. García-Foncillas López¹, F. Prósper Cardoso²

¹Departamento de Oncología y Radioterapia. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

²Departamento de Hematología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

Correspondencia:

Dr. Joaquim Bosch Barrera
Departamento de Oncología Médica
Clínica Universitaria de Navarra
Avenida Pío XII, nº 36
31008 Pamplona, Navarra
(jbosch@unav.es)
Fax: 948 255 500

Resumen

La terapia con células madre está en la vanguardia de la investigación biomédica actual. Cada vez hay más evidencias de que la célula madre tumoral puede estar implicada en el origen del cáncer como se propone en el modelo jerárquico. La célula madre puede transformarse en maligna por procesos de pérdida de la división asimétrica, transferencia genética horizontal, fusión celular, factores microambientales y los agentes carcinógenos ya descritos para las células diferenciadas. Conocer mejor cómo se produce esta transformación permitirá diseñar abordajes de terapia celular más seguros y nuevos tratamientos específicos contra estas células madre tumorales.

Palabras clave: Medicina regenerativa, célula madre de adulto, Célula madre embrionaria, célula madre tumoral, fusión celular.

Introducción

La célula madre se caracteriza por tres propiedades: auto-renovación, capacidad de desarrollarse en múltiples líneas celulares y el potencial de proliferar extensamente¹. Estos atributos funcionales la asimilan al fenotipo de la célula tumoral. Este hecho ha motivado un creciente interés por determinar cuál es el papel de las células madre en el origen del cáncer, que se ha materializado en la búsqueda y caracterización de las llamadas células madre tumorales (CMT)². La primera propuesta del origen del cáncer a partir de una célula madre fue formulada en 1875 por Cohnheim³, el cual proponía que el cáncer no sería sino el desarrollo de una célula madre embrionaria desubicada en el organismo adulto derivando en un proceso neoplásico.

La identificación de las CMT de un tumor se realiza mediante la selección de las células tumorales que expresan marcadores de célula madre normal asumiendo que la CMT los sigue conservando. De esta forma se han definido diversos marcadores de CMT en leucemia (Thy1-CD34⁺CD38⁻)⁴, tumores cerebrales (CD133⁺)⁵ y cáncer de mama (CD44⁺CD24⁻ or low)⁶. Diversas vías de señalización que regulan los procesos de división, diferenciación

Summary

Stem cell therapy is currently at the frontier of biomedical research. A considerable volume of evidence indicates that cancer stem cells are responsible for the development of different types of tumors. Malignant transformation of stem cells may be due to the loss of normal asymmetric division processes, cell fusion, microenvironmental factors, generic and epigenetic mechanisms or carcinogenics already implicated in cancer development. A better understanding of these transforming events will allow more rational design of new specific therapeutic strategies targeting the cancer stem cell.

Key words: Embryonic stem cell, cell fusion, stem cells, cancer stem cell, tumor stem cell.

y apoptosis se encuentran alteradas en las CMT. Entre ellas se encuentran las vías de WNT, β -catenina, PTEN, TGF- β , Hedgehog, Notch y Bmi-1³.

Para demostrar su comportamiento tumoral, estas células deben ser capaces de reproducir el tumor del que han sido extraídas una vez introducidas en ratones NOD-SCID (diabéticos no obesos con inmunodeficiencia severa combinada). Queda finalmente por discutir la génesis de esta estirpe maligna de célula madre. En este artículo nos proponemos revisar los distintos mecanismos implicados en la aparición de la CMT.

Modelos sobre el origen del cáncer

Se han descrito múltiples oncogenes y genes supresores tumorales que participan en la iniciación y progresión tumoral^{7,8}. En este sentido se pueden distinguir dos posibles patrones de proliferación celular dentro del tumor.

En el *modelo estocástico* es la célula somática la que presenta una mutación y de ella, a través de un proceso de división no controlada se van acumulando nuevas alteraciones genéticas hasta alcanzar el estado de célula tumoral. Cada célula del tumor

comparte inicialmente las mismas características y puede formar nuevos tumores primarios.

En el *modelo jerárquico* o *basado en la célula madre* sólo una pequeña subpoblación del tumor, formado por CMT, es la encargada de iniciar el tumor. Estas CMT pueden explicar la heterogeneidad celular presente en los procesos neoplásicos a partir de la diferenciación celular de las células hijas. Según este modelo, las células hijas no son capaces de generar un nuevo tumor primario, ya que esta función es propia de las CMT⁹.

La célula madre tumoral (CMT)

Parece claro que la CMT está presente en múltiples tipos histológicos de cáncer entre ellos leucemia⁴, tumores cerebrales⁵, cáncer de mama⁶ y se propone que podría estar presente en todos los tipos celulares¹⁰. La identidad de las células susceptibles de transformación tumoral sigue siendo una incógnita para la mayoría de los cánceres humanos.

Para la génesis de la CMT existen dos posibilidades: una célula madre sana que sufre alguna alteración que la convierte en tumoral o una célula somática tumoral que por procesos de des-diferenciación adquiere propiedades de célula madre con comportamiento maligno^{11,12}.

La transformación maligna de la célula madre

La célula madre sana, dadas sus características funcionales definitorias, posee una gran capacidad para la auto-renovación y la habilidad de migrar a distintas partes del cuerpo, sobrevivir e incluso establecer nuevas colonias¹³. Esto ha hecho postular que las mutaciones necesarias para su comportamiento maligno serían menores, ya que muchas de las características propias de su comportamiento tumoral ya las tendría de forma constitutiva³.

Son varias las posibilidades que explican porqué una célula madre sana acaba degenerando en una célula madre cancerígena. En primer lugar, como cualquier célula de nuestro organismo, deben considerarse los agentes carcinógenos ya conocidos que habitualmente se engloban dentro de los agentes químicos, físicos o biológicos.

Sin embargo, la célula madre puede padecer, por su propia idiosincrasia, otros mecanismos fisiopatogénicos más propios y en algunos casos exclusivos.

Se han propuesto diversas hipótesis sobre el origen de la CMT.

1) *Pérdida de regulación por el microambiente*. El microambiente que rodea a las células madre parece tener un papel importante en la regulación de su ciclo celular. Se ha descrito que las células madre de la médula ósea que se encuentran en otros tejidos pueden originar procesos neoplásicos en un contexto de inflamación crónica¹⁴. También debe tenerse en cuenta que el hecho de encontrarse fuera de su nicho habitual puede facilitar su descontrol, al desaparecer las señales inhibitorias de la matriz extracelular. Apoyan esto último los estudios que demuestran que el cultivo de células madre embrionarias¹⁵⁻¹⁷ y adultas^{18,19} aumenta su inestabilidad genética causando mutaciones espontáneas compatibles con un genotipo de célula tumoral.

Finalmente, también apoya el papel fundamental del microambiente el hecho de que células malignas formadoras de

teratocarcinomas, introducidas en un embrión de ratón, pierden su fenotipo tumoral y conducen a la formación de ratones mosaicos sin tumores²⁰.

2) *Pérdida de la división asimétrica*. Este tipo de división es el que permite la capacidad auto-renovadora de la célula madre. La célula madre se divide en dos células hijas diferentes, en la que sólo una se parece a la célula madre²¹. En las CMT la polaridad del eje apicobasal se perdería y ambas células hijas serían idénticas a la célula madre, causando una acumulación de células madre que conduce a su comportamiento maligno²². Esta hipótesis parece ser apoyada por estudios en *Drosophila melanogaster* que evidencian que la pérdida de polaridad conduce en las células madre neuronales a un estado de proliferación celular compatible con el cáncer.

Así, Caussinus y González han introducido en larvas de *Drosophila* neuroblastos con genes reguladores de la división asimétrica mutados (*raps*, *mira*, *numb*, *pros*) observando una proliferación 100 veces mayor que la normal e invasión de otros tejidos conduciendo a la muerte de las larvas en 2 semanas²³.

3) *Fusión celular*. La fusión celular es un mecanismo fisiológico para las células musculares (fibra muscular multinucleada), la unión de los gametos sexuales (formando el cigoto) y en el tejido placentario²⁴. Este fenómeno también se encuentra presente en los tumores; algunas células tumorales pueden derivar de la fusión de células somáticas normales²⁵. Además, la fusión entre células tumorales y células somáticas sanas puede generar células híbridas con mayor malignidad que las células de las que provienen²⁶. Sin embargo, no toda fusión con una célula madre termina en un tumor. En el intestino la fusión de células madre de médula ósea con células epiteliales neoplásicas se ha observado que no conduce a la iniciación tumoral²⁷. En el campo de la terapia celular se ha observado en varios tejidos el proceso de la fusión de células madre con células diferenciadas²⁸. También se ha descrito que el cultivo simultáneo de células madre de médula ósea con células madre embrionarias produce células híbridas similares a las embrionarias con importantes alteraciones cromosómicas²⁹.

4) *Transferencia genética horizontal*. Se trata de un mecanismo similar al utilizado por las bacterias para transmitirse genes de resistencia antibiótica. En el caso de la célula madre sería por su capacidad fagocitaria que le permite introducir cuerpos apoptóticos que reprogramen su carga genética convirtiéndola en tumoral, como podría ser por la introducción de RNA reguladores de células malignas³⁰.

Implicaciones terapéuticas de las células madre tumorales

Las células madre son una herramienta terapéutica bien establecida en la clínica habitual gracias al trasplante de médula ósea. Su importancia en la terapia de la leucemia y otros tipos de cáncer o en los tratamientos con altas dosis de quimioterapia, podría verse ampliado si se lograran diseñar terapias dirigidas directamente a las CMT. No se conocen bien los marcadores histoquímicos característicos de la CMT, pero una mejor caracterización y conocimiento de su fisiopatología podría permitir elaborar tratamientos específicos para acabar con estas células, y por tanto con el tumor.

Algunas propiedades características del funcionamiento de la CMT nos permiten entender mejor por qué los tratamientos actuales no son eficaces y el papel destacado que tendrá el poder disponer de terapias eficaces contra esta estirpe de CMT:

A) *Quimioresistencia*. Las CMT son pocas y seguramente con un índice de proliferación menor que el resto de células del tumor. Por estos motivos se considera que estas células son más resistentes a la quimioterapia, y que los tratamientos actualmente utilizados podrían no afectarlas^{31,32}. También se ha publicado que las células madre poseen genes de resistencia a fármacos, como la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP-ABCG2)³³, siendo una posible explicación de su resistencia a la quimioterapia³⁴.

B) *Gran potencial metastático*. El concepto de CMT es funcional, definiéndose como "célula multipotente capaz de formar tumores heterogéneos en ratones inmunodeficientes con gran eficiencia"³. Su capacidad para crear metástasis no es nada despreciable, como Al-Hajj y cols. demostró al inyectar 200 células tumorales con marcadores de célula madre fue más eficaz en generar tumores en ratones inmunodeficientes que la inyección de 50.000 células tumorales con marcadores de célula diferenciada de la misma estirpe histológica³⁵.

Un mayor conocimiento de estas células puede ayudar a incrementar el arsenal terapéutico contra el cáncer al permitir atacarlo desde un nuevo frente.

Seguridad de las células madre

La medicina regenerativa se encuentra en un estado de auge científico. Algunos de los puntos expuestos hasta ahora sugieren dudas acerca de la seguridad de estas células madre. Sabemos que las células madre, tanto adultas como embrionarias, se vuelven inestables en cultivos *ex vivo* de larga duración. Por tanto, debe exigirse una prudencia extrema en los ensayos clínicos terapéuticos en humanos con este tipo de células madre cultivadas a fin de evitar iniciar procesos neoformativos iatrogénicos.

Las células madre de adulto humanas permanecen genéticamente estables durante el período estándar de expansión *ex vivo* de 6-8 semanas que se utiliza en los ensayos clínicos actuales¹⁸.

El cultivo *ex vivo* no es la única fuente de su transformación maligna. La fusión celular, como hemos visto, puede ser también origen de CMT. La introducción de células madre embrionarias en organismos adultos podría causar la fusión con células madre del adulto propias del receptor y originar células madre híbridas tumorales como ha ocurrido *in vitro*²⁹.

Es interesante el trabajo *in vivo* en ratones de Roy y cols. con células madre embrionarias humanas dopaminérgicas³⁶. A pesar de una mejoría motora inicial, los injertos de estas células exhiben núcleos expansivos de células neuroepiteliales indiferenciadas. Los autores recomiendan precaución antes de usar estas técnicas en humanos dado su potencial para presentar inestabilidad fenotípica y proliferación indiferenciada.

También se ha observado que células madre humanas provenientes de un trasplante de riñón pueden migrar a la piel y allí fusionarse con los queratinocitos e iniciar procesos tumorales³⁷.

A la luz de estos resultados la seguridad de las células madre no debería olvidarse. Un conocimiento más profundo del origen y funcionamiento de las CMT son necesarios.

Conclusiones

La medicina regenerativa ha abierto un nuevo campo que puede aportar tratamientos eficaces para múltiples patologías. Sin embargo, dado el hecho de la existencia de las CMT, hay que ser prudentes y demostrar la seguridad de las mismas antes de usarlas en humanos para evitar el riesgo de causar cánceres iatrogénicos.

Muchas parecen ser las vías que pueden conducir a la aparición de la CMT y todavía se conocen poco. Son también necesarias más investigaciones para determinar qué marcadores diferencian a una célula madre sana de una tumoral. Además, una mejor comprensión de la fisiopatología propia de la CMT nos permitirá un conocimiento más completo sobre la iniciación y progresión tumoral. La correcta caracterización de estos aspectos fisiopatológicos es necesaria para el diseño de nuevos tratamientos y dianas moleculares más específicas y efectivas que nos ayuden en la lucha contra el cáncer.

Bibliografía

- Jordan CT, Guzman ML, Noble M. Cancer stem cells. *N Engl J Med* 2006; 355(12):1253-1261.
- García-Olmo D, García-Olmo DC. Stem cells: promises and realities in cancer research. *Clin Transl Oncol* 2006; 8(5):301-302.
- Polyak K, Hahn WC. Roots and stems: stem cells in cancer. *Nat Med* 2006; 12(3):296-300.
- Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature* 1994; 367(6464):645-648.
- Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, Bonn VE, Hawkins C, Squire J et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res* 2003; 63(18):5821-5828.
- Dontu G, Al-Hajj M, Abdallah WM, Clarke MF, Wicha MS. Stem cells in normal breast development and breast cancer. *Cell Prolif* 2003; 36 Suppl 1:59-72.
- Weinberg RA. The molecular basis of oncogenes and tumor suppressor genes. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 758:331-338.
- Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 2004; 10(8):789-799.
- Pardal R, Clarke MF, Morrison SJ. Applying the principles of stem-cell biology to cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(12):895-902.
- Maitland NJ, Collins A. A tumour stem cell hypothesis for the origins of prostate cancer. *BJU Int* 2005; 96(9):1219-1223.
- Gudjonsson T, Magnusson MK. Stem cell biology and the cellular pathways of carcinogenesis. *APMIS* 2005; 113(11-12):922-929.
- Passague E, Jamieson CH, Ailles LE, Weissman IL. Normal and leukemic hematopoiesis: are leukemias a stem cell disorder or a reacquisition of stem cell characteristics? *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100 Suppl 1:11842-11849.
- Brabletz T, Jung A, Spaderna S, Hlubek F, Kirchner T. Opinion: migrating cancer stem cells - an integrated concept of malignant tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(9):744-749.
- Houghton J, Stoicov C, Nomura S, Rogers AB, Carlson J, Li H et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004; 306(5701):1568-1571.
- Maitra A, Arking DE, Shivapurkar N, Ikeda M, Stastny V, Kassaei K et al. Genomic alterations in cultured human embryonic stem cells. *Nat Genet* 2005; 37(10):1099-1103.
- Draper JS, Smith K, Gokhale P, Moore HD, Maltby E, Johnson J et al. Recurrent gain of chromosomes 17q and 12 in cultured human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2004; 22(1):53-54.
- Andrews PW, Matin MM, Bahrami AR, Damjanov I, Gokhale P, Draper

- JS. Embryonic stem (ES) cells and embryonal carcinoma (EC) cells: opposite sides of the same coin. *Biochem Soc Trans* 2005; 33(Pt 6):1526-1530.
18. Rubio D, Garcia-Castro J, Martin MC, de la FR, Cigudosa JC, Lloyd AC et al. Spontaneous human adult stem cell transformation. *Cancer Res* 2005; 65(8):3035-3039.
 19. Sala-Torra O, Hanna C, Loken MR, Flowers ME, Maris M, Ladne PA et al. Evidence of donor-derived hematologic malignancies after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(5):511-517.
 20. Mintz B, Ilimensee K. Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975; 72(9):3585-3589.
 21. Wodarz A, Gonzalez C. Connecting cancer to the asymmetric division of stem cells. *Cell* 2006; 124(6):1121-1123.
 22. Clevers H. Stem cells, asymmetric division and cancer. *Nat Genet* 2005; 37(10):1027-1028.
 23. Caussinus E, Gonzalez C. Induction of tumor growth by altered stem-cell asymmetric division in *Drosophila melanogaster*. *Nat Genet* 2005; 37(10):1125-1129.
 24. Ogle BM, Cascalho M, Platt JL. Biological implications of cell fusion. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6(7):567-575.
 25. Gogichadze GK, Misabishvili EV, Gogichadze TG. Tumor cell formation by normal somatic cells fusing and cancer prevention prospects. *Med Hypotheses* 2006; 66(1):133-136.
 26. Pawelek JM. Tumour cell hybridization and metastasis revisited. *Melanoma Res* 2000; 10(6):507-514.
 27. Rizvi AZ, Swain JR, Davies PS, Bailey AS, Decker AD, Willenbring H et al. Bone marrow-derived cells fuse with normal and transformed intestinal stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(16):6321-6325.
 28. Alvarez-Dolado M, Pardo R, Garcia-Verdugo JM, Fike JR, Lee HO, Pfeffer K et al. Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature* 2003; 425(6961):968-973.
 29. Filip S, English D, Mokry J. Issues in stem cell plasticity. *J Cell Mol Med* 2004; 8(4):572-577.
 30. Bjerkvig R, Tysnes BB, Aboody KS, Najbauer J, Terzis AJ. Opinion: the origin of the cancer stem cell: current controversies and new insights. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(11):899-904.
 31. Al Hajj M, Becker MW, Wicha M, Weissman I, Clarke MF. Therapeutic implications of cancer stem cells. *Curr Opin Genet Dev* 2004; 14(1):43-47.
 32. Zhang M, Rosen JM. Stem cells in the etiology and treatment of cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2006; 16(1):60-64.
 33. Zhou S, Schuetz JD, Bunting KD, Colapietro AM, Sampath J, Morris JJ et al. The ABC transporter Bcrp1/ABCG2 is expressed in a wide variety of stem cells and is a molecular determinant of the side-population phenotype. *Nat Med* 2001; 7(9):1028-1034.
 34. Dean M, Fojo T, Bates S. Tumour stem cells and drug resistance. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(4):275-284.
 35. Al Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(7):3983-3988.
 36. Roy NS, Cleren C, Singh SK, Yang L, Beal MF, Goldman SA. Functional engraftment of human ES cell-derived dopaminergic neurons enriched by coculture with telomerase-immortalized midbrain astrocytes. *Nat Med* 2006.
 37. Aractingi S, Kanitakis J, Euvrard S, Le Danff C, Peguillet I, Khosrotehrani K et al. Skin carcinoma arising from donor cells in a kidney transplant recipient. *Cancer Res* 2005; 65(5):1755-1760.



Alumni Navarrens
Universidad de Navarra

“En la Alumni nos falta algo... nos faltas TÚ”

Hazte miembro-Alumni