

# Implicancias del papel de las células madre de cáncer en la biología del cáncer.

## *Implications of the role of cancer stem cells in cancer biology*

TUME FARFÁN, Luis Fernando<sup>1</sup>

### RESUMEN

Las células madre del cáncer son las responsables de la formación, desarrollo de los tumores, en donde se ha establecido que estas contribuyen a una heterogeneidad funcional en diversos tipos de cáncer; incluso también participan en la metástasis. El estudio más detallado de la biología de estas células implicaría nuevos tratamientos focalizados en la eliminación de estas células para evitar la autorrenovación de los tumores. En esta revisión se pone de manifiesto el papel de las células en la progresión del cáncer de la enfermedad y sus propiedades de auto-renovación, heterogeneidad y la resistencia a la apoptosis. Se detallan los procesos que originan las alteraciones epigenéticas y mutaciones de los genes responsables de promover la formación de las células madre de cáncer.

**Palabras clave:** Cáncer, células madre, autorrenovación, tumor, metástasis.

### ABSTRACT

Cancer stem cells are responsible for the formation, development of tumors, where it has been established that these contribute to a functional heterogeneity in various cancers, including also involved in metastasis. The detailed study of the biology of these cells targeted new treatments involve the removal of these cells to avoid self-renewal of tumors. In this review paper shows cells in cancer progression of the disease and its self-renewal properties, heterogeneity and resistance to apoptosis. We detail the processes that cause epigenetic alterations and mutations of the genes responsible for promoting the formation of cancer stem cells.

**Key words:** Cancer, stem cell self-renewal, tumor metastasis.

<sup>1</sup> Ms. En ciencias. Docente Universidad Nacional de Piura. luisfer2105@hotmail.es

## INTRODUCCIÓN

Durante más de 30 años, las células madre se han utilizado en la reposición de células sanguíneas y los sistemas inmunes dañados por las células cancerosas durante el tratamiento de cáncer por quimioterapia o radioterapia. Aparte de su uso en la inmuno-reconstitución, las células madre se han reportado como regeneradoras de tejidos y como vehículos de suministro en los tratamientos contra el cáncer. El concepto reciente de "células madre del cáncer" (CSC), ha dirigido la comunidad científica hacia una nueva y amplia zona diferente del campo de la investigación y los posibles potenciales futuros modalidades de tratamiento para el cáncer<sup>6</sup>.

Estas células encargadas de la formación de los tumores en 1971 fueron llamadas "células madre leucémicas"<sup>10</sup>. Esta teoría fue corroborada por Dick y sus colegas que fueron capaces de separar las células madre leucémicas como CD34 + CD38-a partir de muestras de pacientes con este tipo de cáncer. Estas células madre están en baja proporción dentro de un tumor, normalmente en un 0,2% aproximadamente<sup>11</sup>.

En el caso de los tumores sólidos, que presentan una extraordinaria inestabilidad genómica, probablemente será necesario centrarse tanto en las CSC y no CSC para lograr efectos verdaderos<sup>19</sup>.

El objetivo de esta revisión se centrará principalmente en los últimos avances en el papel de las células madre de cáncer en la biología del cáncer y sus implicancias en el desarrollo de posibles tratamientos para el cáncer en el futuro.

### Las células madre del cáncer

¿Por qué un tumor no responde al tratamiento? ¿Por qué los tumores se vuelven aparecer? ¿Por qué las células cancerosas desarrollan resistencia al tratamiento? Estas y muchas otras preguntas planteadas pueden ser respondidas por el nuevo concepto de "células madre del cáncer"<sup>6,7</sup>. Células madre de cáncer se pueden definir como células en el crecimiento del tumor con la capacidad de generar nuevos tumores, esas células al igual que las células normales tienen la capacidad de perpetuarse para generar células maduras a través de la diferenciación<sup>1</sup>. En comparación con las células madre normales, se cree que las células madre de cáncer no tienen ningún control sobre el número de células. Estas células madre de cáncer forman números muy pequeños en el crecimiento del tumor<sup>6,8</sup>.

Un problema fundamental en el cáncer es la identificación del tipo de célula capaz de sostener el crecimiento neoplásico. Hay evidencia de que la mayoría de los cánceres son clones y que las células cancerosas representa la progenie de una célula, sin embargo, no está claro que las células poseen la capacidad de "células iniciadoras de tumor" (CIT) y como se reconocerían<sup>9</sup>.

Investigaciones recientes muestran que las células madre de cáncer también están en los tumores sólidos tales como cáncer de mama y los

tumores cerebrales<sup>6,7,10</sup>. Las células madre del cáncer se ha demostrado que no sólo tienen la capacidad de auto-renovación, sino también la generación de amplio espectro de la progenie, como las células madre normales<sup>11</sup>.

### Origen de las células madre del cáncer

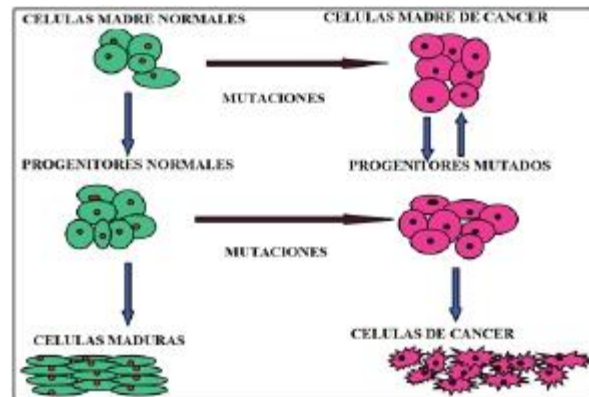
Los Cánceres se originan de células normales que adquieren la capacidad de proliferar de manera aberrante y finalmente, convertirse en malignas. Estas células cancerosas entonces crecer clonalmente en los tumores y, finalmente, tienen el potencial de metástasis. Una cuestión central en la biología del cáncer es: ¿Pueden las células ser transformadas para formar tumores? Estudios recientes han dilucidado la presencia de células madre de cáncer que tienen la capacidad exclusiva para regenerar los tumores. Estas células madre del cáncer comparten muchas características con las células madre normales, incluyendo la auto-renovación y diferenciación. Con la creciente evidencia de que existen células madre del cáncer en una amplia gama de tumores, estas se están convirtiendo en un punto para comprender los mecanismos moleculares que regulan la auto-renovación y diferenciación debido a la alteración de genes implicados en estas vías probables que participan en el crecimiento del tumor. Este nuevo paradigma de la oncogénesis ha sido validado en una lista cada vez mayor de los tumores.

Las células madre del cáncer pueden ser capaces de responder a algunas de las preguntas relacionadas con el crecimiento del cáncer, sin embargo origen de las células madre del cáncer aún no se ha definido. Para reconocer el origen de las células madre de cáncer, dos factores importantes que necesitan ser considerados; 1 un número de mutaciones se requiere para que una célula sea cancerosa y 2 una célula madre necesita para superar todas las limitaciones genéticas tanto en la auto-renovación y la capacidad de proliferación]. Es poco probable que todas las mutaciones podrían ocurrir en la vida útil de un progenitor / célula madura. Por lo tanto, las células madre de cáncer deben derivarse de cualquiera de las células madre normales auto-renovación o de las células progenitoras que han adquirido la capacidad de auto-renovación debido a mutaciones<sup>15</sup>.

La hipótesis de que las células madre del cáncer se derivan de las células madre normales en lugar de las células progenitoras más comprometidas se han abordado en los casos de células iniciadoras de leucemia (LIC) en donde se ha demostrado que las (LIC) de diversos subtipos con diferentes etapas de la diferenciación comparten los mismo marcadores de la superficie celular con las células madre hematopoyéticas normales]. Sin embargo, algunos de los estudios han sugerido que las células madre del cáncer se pueden derivar de las células madre normales, dando lugar a los tumores con latencias comparables, fenotipos y los perfiles de expresión génica en los tumores sólidos, la falta de los

marcadores para caracterizar las células iniciadoras de tumor (TIC) ha hecho que sea difícil de estudiar los orígenes de las células madre de cáncer, sin embargo, se han identificado

marcadores de la superficie celular en el pulmón, cerebro y de próstata que pueden permitir establecer diferencias entre estas células madres de cáncer<sup>6</sup>.



**Figura 1.** Un modelo simplificado de hipótesis sugerida sobre el origen de las células madre de cáncer. Las células madre del cáncer se puede desarrollar cuando se auto-renuevan de células madre normales, además adquieren mutaciones y se transforman mediante la alteración de sólo vías proliferativas. También es posible que las células madre de cáncer se originen por múltiples mutaciones oncogénicas en las células progenitoras restringidas que adquieren la capacidad de auto-renovación.

Los estudios sobre las células madre normales y el tejido mismo del cáncer han arrojado luz sobre la ontogenia de los tumores. Otro de los grandes problemas en el desarrollo del cáncer es comprender completamente las vías de señalización como *Bmi1* y *Wnt* encargados de la autorenovación tanto en células madre sanas y células madre de cáncer. La comprensión de la biología de las células madre de cáncer contribuirá a la identificación de dianas moleculares importantes para terapias futuras<sup>3</sup>.

Si el crecimiento de los cánceres sólidos son conducidos por las células madre del cáncer, se tendría profundas implicaciones para la terapia del cáncer. De acuerdo con el modelo de evolución de las células tumorales, el cáncer se forma a través de la acumulación de genética cambios en las células y la selección gradual de los clones. Debido a algunas similitudes entre las células madre se ha considerado que las encargadas de la formación de los tumores son las células madre de cáncer<sup>12, 13, 14</sup>. La mayoría de las neoplasias surgen de una sola célula de origen, y los resultados de la progresión del tumor de variabilidad genética adquirida en el clon original que permite la selección secuencial de sublíneas más agresivas. Las poblaciones de células tumorales son aparentemente más genéticamente inestables que las células normales, tal vez de la activación de algunos específicos del tumor, la presencia continua de carcinógeno, o incluso las deficiencias nutricionales en el tumor. La inestabilidad genética adquirida y el proceso de selección correspondiente, resulta originar tumores malignos humanos avanzados que son altamente cariotípicamente singulares.

Por lo tanto, el cáncer de cada paciente puede requerir terapias específicas individuales e incluso esto puede ser frustrado por la aparición de una

variante genéticamente resistente al tratamiento. Más investigación debe orientarse hacia la comprensión y el control del proceso evolutivo de los tumores antes de que llegue a etapas más avanzadas<sup>2</sup>.

#### La inestabilidad del fenotipo de las CSC

Diferencias sustanciales en el inmunofenotipo de estas células formadoras de tumores en tipos de cáncer iniciales y avanzados se han reportado. Mientras que la mayoría cánceres ováricos serosos primarios expresan células madre cancerosas CD133+, la mayoría de los tumores xenoinjertos contiene un número significativo de células iniciadoras de tumor CD133-. Los cambios importantes en número variación de copias entre estos tumores sugieren que la variación genética es diferente y los patrones de expresión se ven reflejados de acuerdo a la progresión del tumor<sup>19</sup>.

El cáncer puede albergar heterogénea y biológicamente diferentes poblaciones de células madre cancerosas. Estudios recientes han identificado molecularmente poblaciones de células madre leucémicas distintas definidos por CD34, CD38, y / o expresión IL3Ra. En la mayoría de los pacientes con leucemia mieloide aguda, dos tipos de células madre de leucemias organizadas jerárquicamente se pueden encontrar, en donde estas poblaciones están muy estrechamente relacionadas con subtipos de progenitores normales de las células madre hematopoyéticas (HSC)<sup>19</sup>. Heterogéneos compartimentos de CSC han sido recientemente descubiertos en tumores sólidos. En muchos tipos de cáncer hay una heterogeneidad fenotípica y funcional del tumor parental que se han descrito.

#### La metástasis en las Células madre de cáncer

Cada vez hay más evidencia de la existencia de

funcionalmente distintos subconjuntos de células tumorales que imparten actividad metastásica.

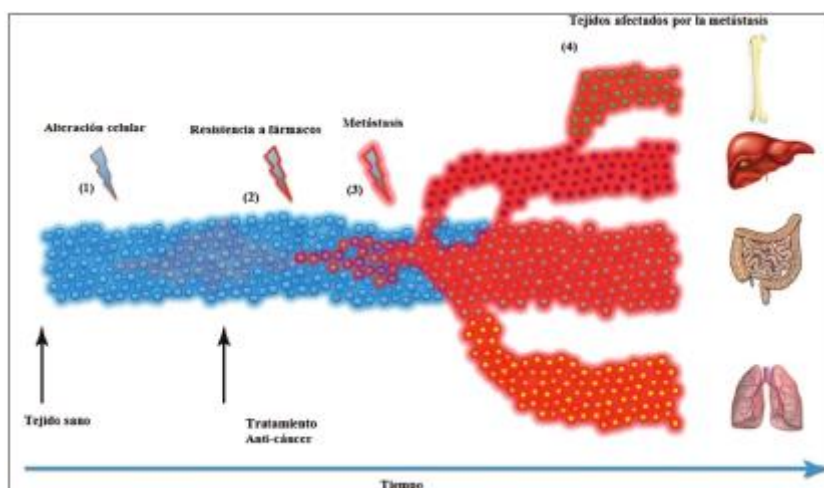
Los subconjuntos de CSC dentro de los tumores primarios pueden albergar CSC con la capacidad de multiplicación de los diferentes tipos de tumores. En el cáncer de mama la expresión de CD44 está directamente involucrado en la metástasis<sup>20</sup>. Del mismo modo, en el cáncer colorrectal, la metástasis es casi exclusivamente una propiedad de las CSC que exhiben la capacidad de auto-renovación<sup>19</sup>. Se ha sugerido además que las células madre con capacidad de metástasis están transitoriamente en la circulación.

En un estudio relacionado en células de cáncer colorrectal, un subconjunto de células CD26 + residentes en tumores primarios y tumores metastásicos mostraron la propagación del tumor, quimioresistencia, lo que sugiere que la presencia el marcador CD26 + en tumores primarios también se podría usar para predecir la metástasis en

pacientes con cáncer<sup>19, 21</sup>. En otros tumores, un subconjunto único de CSC con capacidad de metástasis muestran ser CD133 + CXCR4 +(no en las células CD133<sup>+</sup> CXCR4<sup>-</sup>).

Por otra parte, la inhibición de la señalización CXCR4 profundamente reduce el potencial metastásico en el cáncer de páncreas sin alterar su potencial tumorigénico. Estas CSC metastásicas puede haber evolucionado a partir del tumor primario alternativamente. La delimitación de grupos funcionalmente distintos de células madre cancerosas en última instancia, requerirán un rastreo celular en los estudios in vivo, a través de cualquiera de los modelos de ratón correspondientes a enfermedades humanas o células humanas mínimamente manipulados para el trasplante.

El seguimiento de las células tumorales en la circulación también proporcionan información sobre las CSC metastásicas<sup>19,22</sup>.



**Figura 2.** Progresión del cáncer. (1) La progresión a cáncer comienza con la aparición de la primera alteración genética, epigenética o genómica en las células normales (círculos azules) y por lo general termina con una gran población de células malignas invadir múltiples tejidos. (2) Este proceso consiste en la evolución de los múltiples "nuevas" características celulares. La mayor parte somática alteraciones en las células epiteliales que revisten el colon, por ejemplo, no son ventajosos y desaparecerán con la muerte de una célula. En ocasiones hay una alteración que aumenta la tasa de proliferación de una célula. Esta población de células puede disminuir con el inicio de la terapia contra el cáncer, sin embargo, adquiere resistencia al fármaco revirtiendo los efectos del tratamiento permitiendo un nuevo crecimiento. En algunos casos, la resistencia a un fármaco anti-cáncer hace notar un pequeño subconjunto de células del tumor. (3) Más alteraciones pueden ser requeridas para la metástasis del tumor. (4) Invasión de células cancerosas a otros tejidos, imposibilitando el tratamiento efectivo de esta enfermedad.

El acortamiento de los telómeros también afecta la proliferación de las células transformadas, pero también conduce a la iniciación del cáncer mediante la inducción de la inestabilidad cromosómica, es decir la expresión de la telomerasa en las células madre somáticas puede afectar el control de la integridad del genoma y la carcinogénesis<sup>4</sup>.

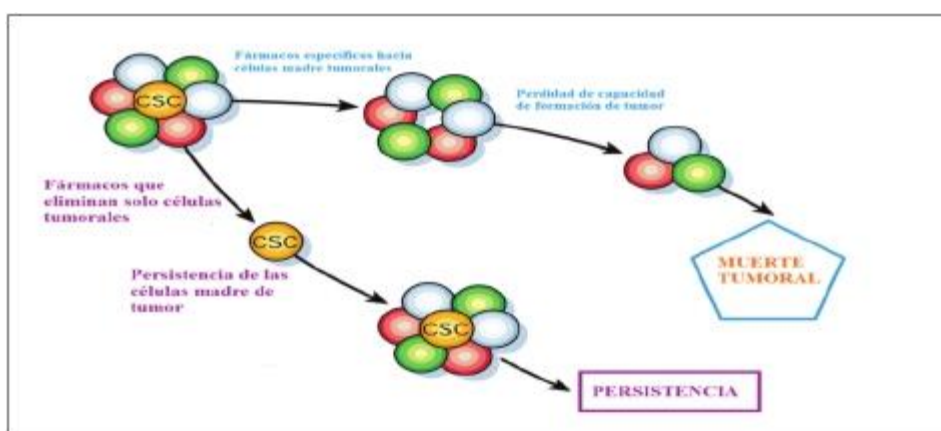
Las células madre que inician y mantienen los cánceres se parecen mucho a las células madre normales, por eso ha sido difícil diseñar fármacos para atacar de forma específica. Este es un problema tan grave como, por ejemplo, dañar las células madre de la sangre en el tratamiento de la

leucemia puede causar insuficiencia hematopoyética y la muerte. Ahora, un estudio del supresor tumoral *PTEN*, a menudo inactivado en la leucemia y otros cánceres, indica una diferencia importante entre la auto-renovación de las células madre normales y el cáncer. *PTEN* normalmente inhibe la vía de señalización de la cinasa de fosfatidilinositol-3-OH, limitando la proliferación celular y la supervivencia. En la ausencia de *PTEN*, las células madre leucémicas proliferan, pero las células madre normales se agotan. Esto sugiere que los fármacos que imiten a *PTEN* podrían actuar contra la leucemia a la vez que se preservan las células madre de la sangre<sup>5</sup>.

### Implicancias para el tratamiento del cáncer

En la actualidad, el tratamiento del cáncer se dirige a su potencial de proliferación y de su capacidad para metastatizar, y por lo tanto la mayoría de los tratamientos están dirigidos a las células que se dividen rápidamente y en dianas moleculares que representan la mayor parte del tumor. Esto puede explicar el fracaso de los tratamientos para erradicar la enfermedad o la recurrencia del cáncer<sup>16</sup>. Aunque los tratamientos actuales pueden reducir el tamaño del tumor, estos efectos son transitorios y generalmente no mejoran los resultados de supervivencia de los pacientes<sup>17</sup>. Para tumores en los que las células madre del cáncer desempeñan un papel, existen tres posibilidades. En primer lugar, la mutación de las células madre normales o células progenitoras en las células madre de cáncer puede conducir al

desarrollo del tumor primario. En segundo lugar, durante la quimioterapia, la mayoría de las células del tumor primario puede ser destruido, pero si las células madre de cáncer no son erradicadas, que se convierten en células madre de cáncer de refractarios y puede conducir a la reaparición del tumor. En tercer lugar, las células madre de cáncer pueden emigrar a sitios distantes del tumor primario y provocar metástasis<sup>18</sup>. Teóricamente, la identificación de las células madre del cáncer puede permitir el desarrollo de modalidades de tratamiento que se dirigen a las células madre del cáncer en lugar de células que se dividen rápidamente en el cáncer. Esto puede curar el cáncer como el resto de las células en el crecimiento del cáncer tienen la capacidad proliferativa limitada<sup>6</sup>



**Figura 3.** Se muestra las células madre de cáncer (CSC) que se encuentran en su "nicho" en donde proliferan y mantienen la estabilidad del tumor, independientemente de los tratamientos que se usen, pero uno de los grandes objetivos propuestos es diseñar fármacos específicos hacia estas células, para así evitar la aparición del tumor.

### CONCLUSIÓN

Existe mucha relación entre las células madre y el cáncer que es muy importante comprender. Así como los genes y las señales que ejercen un control de la oncogénesis, proporcionan datos para posibles tratamientos de la enfermedad. Debido a que el cáncer es considerado como un trastorno de las células madre del cáncer, esto trae nuevas rutas de investigación para enfocar los tratamientos hacia estas células que podrían tener grandes beneficios en el tratamiento de los pacientes con recaídas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tannishtha R, J. Morrison, M. F. Clarke & I. L. Weissman. 2001. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 414: 105-111.
2. Nowel P. C. (1976). The clonal evolution of tumor cell population. *Science* 194: 23-28.
3. Lobo N. A., Y. Shimono, D. Qian, M. F. Clarke. 2007. The biology of cancer stem cells. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 23: 675-699.
4. Günes G. K & R. Lenhard. 2013. The Role of Telomeres in Stem Cells and Cancer. *Cell* 152(3): 390-393.
5. Ömer H., Y. R. Valdez, B. K. Theisen, W. Guo, D. O. Ferguson, H. W & S. J. Morrison. 2006. Pten dependence distinguishes haematopoietic stem cells from leukaemia-initiating cells. *Nature* 441: 475-482.
6. Jayesh S., B. Chaib, K. Sales, M. Winslet & A. Seifalian. 2009. Role of stem cells in cancer therapy and cancer stem cells: a review. *Cancer Cell International* 7: 9.
7. Finlan LE, Hupp TR: Epidermal stem cells and cancer stem cells: insights into cancer and potential therapeutic strategies. *Eur J Cancer* 2006, 42:1283-1292.
8. Bixby S, Kruger GM, Mosher JT, Joseph NM, Morrison SJ. Cell-intrinsic differences between stem cells from different regions of the peripheral nervous system regulate the generation of neural diversity. *Neuron* 2002, 35:643-656.
9. Hope KJ, Jin L, Dick JE: Human acute myeloid leukemia stem cells. *Arch Med Res* 2003, 34:507-514.
10. Park CH, Bergsagel DE, McCulloch EA: Mouse myeloma tumor stem cells: a primary cell culture assay. *J Natl Cancer Inst* 1971, 46:411-422.
11. Bonnet D, Dick JE: Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997, 3:730-737.
12. Yuan X, Curtin J, Xiong Y, Liu G, Waschmann-Hogiu S, Farkas DL, Black KL, Yu JS: Isolation of cancer stem cells from adult glioblastoma multiforme. *Oncogene* 2004, 23:9392-9400.
13. Weissman IL: Normal and neoplastic stem cells. *Novartis Found Symp* 2005, 265:35-50; discussion 50-4, 92-7.:35-50.
14. Jamieson CH, Ailles LE, Dylla SJ, Muijtjens M, Jones C, Zehnder JL, Gotlib J, Li K, Manz MG, Keating A, Sawyers CL, Weissman IL: Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. *N Engl J Med* 2004, 351:657-667.
15. Cozzio A, Passegue E, Ayton PM, Karsunky H, Cleary ML, Weissman IL: Similar MLL-associated leukemias arising from self-renewing stem cells and short-lived myeloid progenitors. *Genes Dev* 2003, 17:3029-3035.
16. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL: Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001, 414:105-111.
17. Stockler M, Wilcken NR, Ghersi D, Simes RJ: Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2000, 26:151-168.
18. Jordan CT, Guzman ML, Noble M: Cancer stem cells. *N Engl J Med* 2006, 355:1253-1261.
19. Visvader E. & G. J. Lindeman. 2012. Cancer Stem Cells: Current Status and Evolving Complexities. *Cell Stem Cell* 10: 717-723.
20. Liu, C., Kelnar, K., Liu, B., Chen, X., Calhoun-Davis, T., Li, H., Patrawala, L., Yan, H., Jeter, C., Honorio, S., et al. (2011). The microRNA miR-34a inhibits prostate cancer stem cells and metastasis by directly repressing CD44. *Nat. Med.* 17, 211–215.
21. Mani, S.A., Guo, W., Liao, M.J., Eaton, E.N., Ayyanan, A., Zhou, A.Y., Brooks, M., Reinhard, F, Zhang, C.C., Shipitsin, M., et al. (2008). The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 133, 704
22. Hermann, P.C., Huber, S.L., Herrler, T, Aicher, A., Ellwart, J.W, Guba, M., Bruns, C.J., and Heeschen, C. (2007). Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell Stem Cell* 1, 313–323

Recibido: 07 setiembre 2013 | Aceptado: 05 diciembre 2013