



REVIEW ARTICLE /ARTÍCULO DE REVISIÓN

ASPECTS OF STEM CELLS THAT GIVE RISE TO CANCER AS A NEW GOAL OF RESEARCH

ASPECTOS DE LAS CÉLULAS MADRE QUE ORIGINAN EL CÁNCER COMO NUEVO OBJETIVO DE INVESTIGACIÓN

Luis Fernando Tume Farfán

Laboratorio de Biología celular y Molecular. Universidad Nacional de Piura, Piura, Perú. Correo electrónico: luisfer2105@hotmail.es

The Biologist (Lima), 2013, 11(2), jul-dec: 339-351.

ABSTRACT

Cancer stem cells are responsible for the formation and development of tumors, where they contribute to a functional heterogeneity in various cancers, including those involved in metastasis. The detailed study of the biology of these cells implicate new, targeted treatments in the elimination of these cells in order to avoid the self-renewal of the tumors. The present review highlights aspects of stem cells in the progression of cancer according to their properties of self-renewal, heterogeneity and resistance to apoptosis related to certain markers that could serve as a basis for diagnosis. Processes that cause epigenetic alterations and mutations of the genes responsible for promoting the formation of cancer stem cells are detailed, in addition to the prospects of research involving these cells that could specifically target drugs or other alternative therapies.

Keywords: Cancer stem cells, therapy, tumor progression.

RESUMEN

Las células madre del cáncer son las responsables de la formación, desarrollo de los tumores, en donde se ha establecido que éstas 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 autorenovación de los tumores. En esta revisión se pone de manifiesto los aspectos de las células madre del cáncer en la progresión del cáncer, en donde de acuerdo a sus propiedades de auto-renovación, heterogeneidad, y resistencia a la apoptosis se ven cambios en determinados marcadores que podrían servir como base para el diagnóstico. 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, además vemos las perspectivas que implica la investigación con estas células en donde podrían ser blanco específico de fármacos u otras terapias alternativas.

Palabras clave: Células madre del cáncer, progresión, terapia, tumores.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad que afecta a mill de individuos en todo el mundo, 12 mill nuevos diagnosticos fueron hechos en el 2008 y se espera que 27 mill de casos para el 2030 (International Agency for Research on Cancer and World Health Organization, 2008).

Además el cáncer es una enfermedad multifactorial en la que la proliferación celular ya no está bajo control del crecimiento normal y actualmente es el centro de mucha investigación para así lograr algún tratamiento efectivo para la enfermedad, a través de la elucidación de las vías moleculares que impulsan y sostienen la tumorigénesis después del tratamiento. La resistencia a los medicamentos y la recaída del cáncer se atribuyen a la persistencia de "las células iniciadoras de cancerosas" (CIC), que comparten muchas características con las células madre residentes en el de tejido normal, incluyendo las capacidades funcionales, tales como la auto-renovación, que apoyan el crecimiento tumoral a largo plazo, y la división asimétrica, que da lugar a poblaciones heterogéneas más diferenciadas en células cancerosas (Dalerba *et al.* 2007).

Uno de los conceptos más interesantes que se está explorando en la investigación de cáncer en la actualidad es la idea de las células madre del cáncer (CSC). La evidencia de la existencia de tales células se propuso primero para neoplasias hematológicas y más recientemente, para los tumores sólidos, incluyendo cáncer de mama, cerebro, colon y cáncer de páncreas. Pero la evidencia directa para la hipótesis de las CSCs se ha originado recientemente de modelos de tumorigénesis epitelial en ratón (Visvader & Lindeman 2008). Esta hipótesis de las CSCs establece que una minoría de las células madre o progenitoras transformadas, adquieren con propiedades de auto-renovación. En efecto, al igual que las células madre somáticas pueden

ser resistentes a la inducción de apoptosis por agentes citotóxicos y la radioterapia, las CSC pueden mostrar aumento de la resistencia a estos agentes en comparación con las células más diferenciadas que comprenden la masa de los tumores (Ischenko *et al.* 2008).

El objetivo de esta revisión es mostrar las principales características de las células madres de cáncer y las implicancias que podría tener su estudio para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

LAS CÉLULAS MADRE DEL CÁNCER (CSC)

Las células madre son un componente integral de la fisiología normal de los mamíferos y se han estudiado intensivamente en muchos sistemas (Luo & Han 2006). Curiosamente, la evidencia sustancial indica que las células madre también juegan un papel importante en la iniciación y la patogénesis de al menos algunos tipos de cáncer, tales como la leucemia mieloide aguda (LMA) que es una enfermedad donde involucra a las células madre y ha proporcionado los primeros datos de esta teoría de células cancerosas (Dick 2005). El concepto de que sólo una subpoblación de células madre de cáncer (CSC) son responsables del mantenimiento de la neoplasia surgió hace casi 50 años, sin embargo, se obtuvieron pruebas concluyentes de la existencia de un CSC hace relativamente poco tiempo. La focalización ineficiente de las células madre leucémicas (LSC) se considera responsable de la recaída en los pacientes después de algún tratamiento terapéutico (Zheng *et al.* 2007). Por lo tanto, como un punto focal para los esfuerzos científicos y terapéuticos, las células madre leucémicas (LSC) representan un área crítica de investigación. Debido a que las LSCs parecen retener muchas de las características de las células madre hematopoyéticas normales (HSC) como se evidencia por un modelo jerárquico de desarrollo, un perfil del ciclo celular principalmente en reposo, y un

inmunofenotipo muy similar a las HSCs. En consecuencia, la definición de las propiedades únicas de LSC sigue siendo una alta prioridad con el fin de dilucidar los mecanismos moleculares que conducen a la transformación de las células madre a la malignidad (Jordan & Guzman 2004). Los estudios realizados han demostrado que sólo las células poco comunes como las CSCs tenían la capacidad de iniciar la AML después del trasplante en ratones NOD / SCID (Warner *et al.* 2004, Dick 2005, Luo & Han 2006).

La hipótesis de que el cáncer es impulsado por

las células iniciadoras de tumores (popularmente conocidas como células madre de cáncer) ha atraído recientemente una gran cantidad de atención, debido a la promesa de una diana celular novedosa para el tratamiento de tumores malignos hematopoyéticos y sólidos. Además, parece que las células iniciadoras del tumor pueden ser resistentes a muchas de las terapias convencionales contra el cáncer, lo que podría explicar las limitaciones de estos agentes en la curación de enfermedades malignas humanas. Aunque gran parte del trabajo sigue siendo necesaria para identificar y caracterizar las células

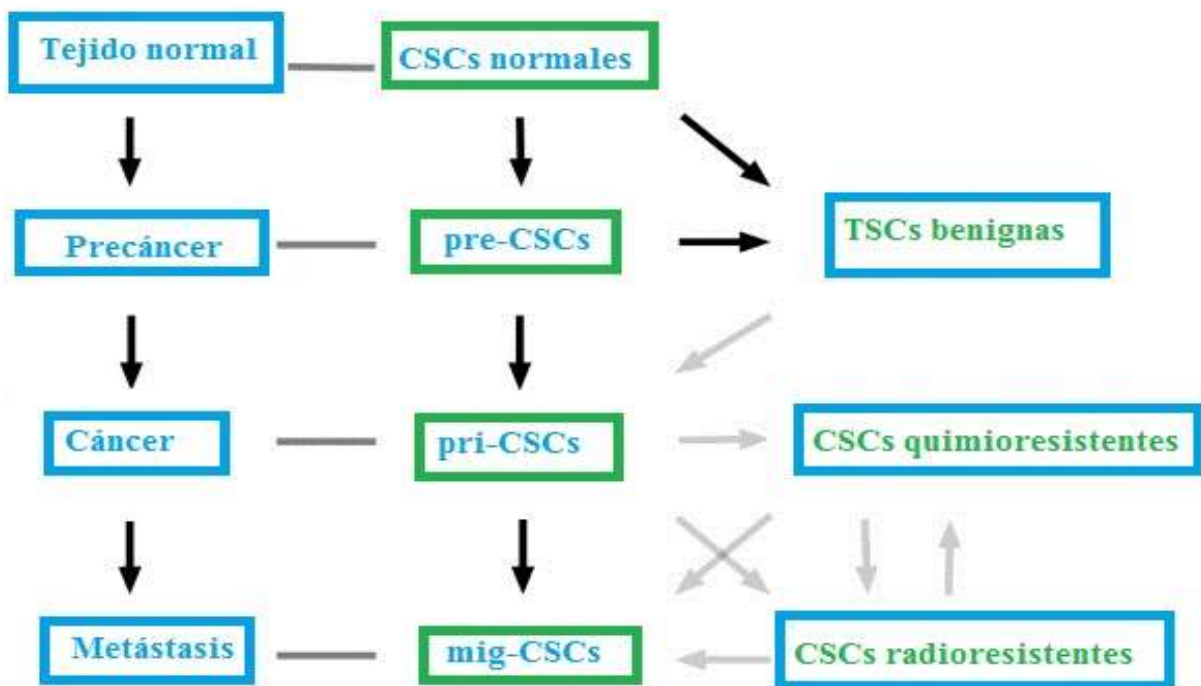


Figura 1. La progresión de las células madre de cáncer y su correspondiente proceso patológico. Las células madre normales transformadas (SC), progenitoras con capacidad de autorrenovación y células diferenciadas después de reprogramación son el origen potencial de las células madre precancerosas (pre-CSC), cuyo correspondiente proceso patológico es condición precancerosa. La transformación de las células madre precancerosas en células madre del cáncer primario (pri-CSC) es una etapa crucial de la iniciación del cáncer. Al adquirir la capacidad de migrar, las células madre del cáncer primario se transforman en células madre cancerosas migratorias (mig-CSC) y originan metástasis hacia órganos distantes y causan cáncer metastásico. Dentro del proceso patogénico las CSCs pueden convertirse en células madre del cáncer quimioresistentes (cr-CSC) y células madre del cáncer radioresistentes (rr-CSC). Algunos pasos en la transformación están marcados con flechas de color gris para indicar las especulaciones algunos investigadores han propuesto (Adaptado de Liu *et al.* 2011a).

iniciadoras del tumor, los esfuerzos están siendo dirigidos hacia la identificación de las estrategias terapéuticas que se dirigen a estas células (Zhou *et al.* 2009).

¿Por qué un tumor no responde al tratamiento? ¿Por qué los tumores 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" (Jayesh *et al.* 2007).

Las células madre de cáncer se pueden definir como células que están en el crecimiento del tumor con la capacidad de generar nuevos tumores, estas células al igual que las células normales tienen la capacidad de perpetuarse para generar células maduras a través de la diferenciación (Tannishtha *et al.* 2011). En comparación con las células madre normales, se cree que las células madre de cáncer no tienen ningún control en su proliferación. Estas células madre de cáncer están en números muy pequeños en el crecimiento del tumor (Bixby *et al.* 2002, Jayesh *et al.* 2009).

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, queda mucho por conocer de qué manera estas células tienen la capacidad de "células iniciadoras de tumor" (CIT) y como se reconocerían (Hope *et al.* 2003), debido a que las células madre de cáncer están en los tumores sólidos tales como cáncer de mama y los tumores cerebrales (Park *et al.* 1971, Jayesh *et al.* 2009, Oliveira *et al.* 2010) entre otros.

CÉLULAS MADRE INICIADORAS LEUCEMIA

Las células iniciadoras de leucemia (LICs) o células madre de la leucemia (CML) se definen por su capacidad para formar tumores después

de xenotransplante en ratones inmunodeficientes y parecen ser poco frecuentes en la mayoría de leucemias humanas. En diversas leucemias, sólo pequeñas subpoblaciones de células pueden transferir la enfermedad en el trasplante dentro de ratones NOD/SCID, y se han identificado marcadores que distinguen a las células de cáncer de las poblaciones mayoritarias de células no originadoras de la enfermedad. Sin embargo, el fenotipo de las LICs es heterogéneo debido a que poseen variabilidad en los diferentes tipos de leucemias mieloides agudas debido a que se ha demostrado que las LICs cambian durante la evolución de la leucemia mieloide crónica a la fase aguda. Existe un consenso general de que la identificación y caracterización de células madre leucémicas pueden conducir a la identificación de nuevas dianas terapéuticas y, por esta vía, a los tratamientos más eficaces, centrándose en la terapia de las células más malignas (Bonnet & Dick 2011, Testa 2011).

Con el uso de un modelo para xenotransplantes en ratones NOD/SCID/deficientes de IL2R c, se confirmó que las células madre leucémicas humanas, funcionalmente definidas como células iniciadoras de leucemia SCID (SL-IC), son poco frecuentes en la leucemia mielógena aguda (AML). Estas SL-ICs se encuentran entre las células que expresan marcadores de linaje (es decir, entre las células Lin +), CD38 o CD45RA. Notablemente, cada fracción del injerto posee una diversidad fenotípica (Sarry *et al.* 2011).

MECANISMOS MOLECULARES EN EL DESARROLLO DE LAS CSCs

Las mutaciones promueven la inestabilidad genómica, tales como la alteración en la reparación, a menudo se producen en el proceso temprano de múltiples etapas de la tumorigénesis. La inestabilidad genómica en curso en las células tales como CICs puede subsecuentemente permitir la derivación de subclones únicos, que adquieren mutaciones

que confieren a éstos una ventaja de crecimiento selectiva.

PRDM14 [(Domio regulador positivo I – Factor de unión 1) y RIZ (Dedos de zinc interactuando con retinoblastoma) dominio conteniendo 14 homologías] funciona en el mantenimiento de células madre embrionarias promoviendo la expresión de genes asociados a la pluripotencia. Promueve además la expresión de marcadores de células madre (Tsuneyoshi *et al.* 2008, Chia *et al.* 2010, Ma *et al.* 2011). La expresión de Prdm14 está estrechamente limitada en las células ES y células germinales primordiales, sin embargo, la expresión anómala está asociada con la iniciación de tumor ES en una amplia variedad de cánceres humanos, incluyendo cáncer de mama y leucemia (Carofino *et al.* 2013).

Más específicamente, la reactivación de diversas cascadas de señalización en el desarrollo (factor de crecimiento epidérmico, factor de células madre, sonic hedgehog, Notch y/o Wnt / catenina beta), combinado con el aumento de los mecanismos de reparación del ADN y sistema transportador ABC para la salida de fármacos en las células madre de cáncer pueden ser responsable de su resistencia a las terapias convencionales (Ischenko *et al.* 2008).

El cáncer de mama fue la primera neoplasia sólida en donde las CSCs fueron identificadas y aisladas. La evidencia directa para la hipótesis de las CSCs también ha surgido recientemente de modelos de ratón con tumorigénesis mamaria. Se ha encontrado que el marcador progenitor epitelial luminal CD61/ integrina beta 3 identificado de una población de CSCs en tumores mamarios de ratones MMTV (virus de tumor mamario de ratón)-Wnt-1. Sin embargo, CSCs no pudieron ser identificadas en otros modelos murino como MMTV-neu/erbB2 más homogéneo, lo que sugiere un modelo alternativo (evolución clonal o estocástica) de la tumorigénesis (Lindeman & Visvader

2010). Además, debido a que la glándula mamaria es un órgano altamente regenerativo que pueden someterse a múltiples ciclos de la proliferación, la lactancia e involución, un proceso controlado por las células madre. La comprensión de los papeles biológicos de la vía de Notch en el comportamiento de células madre y la carcinogénesis mamaria podría ser relevante para el desarrollo de futuras terapias (Ercan *et al.* 2011).

EL XENOTRASPANTE EN RATONES NOD/SCID

Una cuestión fundamental en la biología del cáncer es si las células con potencial tumorigénico son comunes o raras en cánceres humanos. Los estudios sobre diversos tipos de cáncer, incluyendo melanoma, han indicado que solamente raras células cancerosas humanas (0,1–0,0001%) forman tumores cuando se trasplantan a ratones diabéticos no obesos con inmunodeficiencia combinada severa (NOD/SCID). Sin embargo el grado en que los ratones NOD/SCID subestiman la frecuencia de células cancerosas humanas tumorigénicas ha sido incierto. Las condiciones modificadas de xenotrasplante en este tipo de ratones con mutaciones en la cadena gamma del receptor de IL-2 ((IL2rg -/) pueden aumentar la detección de células de melanoma tumorigénicas en varios órdenes de magnitud. En ensayos de dilución limitante, aproximadamente el 25% de las células de melanoma no seleccionadas de 12 pacientes diferentes, incluyendo las células de melanomas primarios y metastásicos obtenidos directamente de los pacientes, formaron tumores en estas condiciones. En los trasplantes de una sola célula, un promedio de 27% de las células de melanoma no seleccionados de cuatro pacientes diferentes formaron tumores. Las modificaciones a los ensayos de xenotrasplantes por lo tanto, pueden aumentar drásticamente la frecuencia detectable de células tumorigénicas, demostrando que son comunes en algunos

cánceres humanos. Lo que demuestra que las modificaciones a los ensayos de xenotransplantes por lo tanto, pueden aumentar drásticamente la frecuencia detectable de células tumorigénicas, demostrando que son comunes en algunos cánceres humanos (Quintana *et al.* 2008).

HETEROGENEIDAD

La mayoría de los tumores contienen una población heterogénea de células cancerosas, que albergan una variedad de mutaciones genéticas y, probablemente, se han sometido a programas de diferenciación desregulados que les permiten adaptarse a microambientes del tumor. Otra explicación para la heterogeneidad tumoral podría ser que las células dentro de un tumor se derivan de células iniciadoras del tumor a través de diversos programas de diferenciación. Las células iniciadoras de tumores se cree que constituyen una o más subpoblaciones distintas dentro de un tumor y conducen a la iniciación del tumor, el desarrollo y la metástasis, así son responsables de su recurrencia después de la terapia. Estudios recientes han suscitado interrogantes sobre la naturaleza, la frecuencia y la importancia de las células iniciadoras de melanoma (Refaeli *et al.* 2009).

LOS MARCADORES DE LAS CSCs

La heterogeneidad intratumoral en el cáncer de mama está bien documentada. Aunque los mecanismos que conducen a esta heterogeneidad no se comprenden del todo, pero se sabe que una subpoblación de células cancerosas, las células madre del cáncer (CSC), tienen algunas similitudes fenotípicas con las células madre de tejidos adultos. Se ha postulado que estas células madre cancerosas son inactivas, y en virtud de su baja actividad proliferativa y la capacidad para excluir las toxinas intracelulares, son resistentes a la quimioterapia y la terapia de radiación. Estas células se aislaron inicialmente sobre la base

de la presencia de marcadores tales como CD44, CD24, y ALDH1, con una caracterización adicional usando el trasplante en ratones inmunodeficientes. ¿Cómo surge el cáncer en las células madre mamarias normales o algunas células malignas adquieren un fenotipo de CSC a través de la evolución clonal? ¿Están las células madre cancerosas en diferentes subtipos moleculares de cáncer de mama similares, o tienen propiedades distintas en función del subtipo? ¿El fenotipo de CSCs refleja la plasticidad y la naturaleza dinámica de algunas células cancerosas? ¿Cómo estas células adquieren comportamiento invasivo, ya que pasan de la transición de epitelial a mesenquimal y luego vuelven a su fenotipo epitelial en los sitios de metástasis en respuesta a señales específicas? (Badve & Nakshatri 2012). Pero a pesar de que el estudio de la expresión de CD44/CD24 y ALDH1 es el método más preciso para identificar células madre del cáncer (CSC) a partir de poblaciones de cáncer de mama, la superposición entre CSCs con fenotipo CD44 (+) CD24 (- / bajo) y ALDH1 (alta) en el cáncer de mama parece ser muy pequeño, así como su distribución entre subtipos de cáncer de mama. CD44 (+) CD24 (- / bajo) y ALDH1 (+) son fenotipos que parecen identificar las CSCs con distintos niveles de diferenciación, y esto hace que el método y los biomarcadores sean de suma importancia para la identificación de las células madres del cáncer de mama (Ricardo *et al.* 2011).

Se ha identificado una subpoblación de células iniciadoras de melanoma maligno de humanos (MMIC) definidos por la expresión del mediador de quimiorresistencia ABCB5, y que una orientación específica a esta población minoritaria tumorigénica inhibe el crecimiento del tumor. En experimentos de xenotransplante en serie de humano a ratón, las células de melanoma ABCB5+ poseen más capacidad tumorigénica que las poblaciones ABCB5-. En seguimientos in vivo la capacidad de subpoblaciones ABCB5+

generan tanto progenie ABCB5 + y ABCB5-. El diseño de un anticuerpo monoclonal dirigido a ABCB5, demuestra efectos inhibitorios contra estos tumores (Schatten *et al.* 2007).

Células de cáncer de mama expresan niveles elevados de la aldehído deshidrogenasa 1 (ALDH1) también se describen subpoblaciones CSCs con ALDH1 + / CD44 + / CD24- en donde muestran un alto potencial tumorigénico en ratones NOD / SCID. La hipótesis de CSC para la heterogeneidad tumoral plantea tres preguntas importantes. En primer lugar, en los estudios de expresión de genes no relacionados, los cánceres de mama se han clasificado en cinco subtipos intrínsecos; tipo luminal A, luminal B tipo, tipo basal, ErbB2/HER2-positivo y similar al normal. En segundo lugar las CSCs ALDH1 + o CD44 + / CD24- se originan en las células normales del mismo fenotipo o las células cancerosas diferenciadas pueden adquirir el estado ALDH1 o CD44 + / CD24- debido a los eventos mutagénicos? En tercer lugar, CSCs ALDH1 +, ALDH1-, CD44 + / CD24- y no CD44 + / CD24- difieren en su capacidad de hacer metástasis y responder a la quimioterapia? (Nakshatri *et al.* 2009, Liu *et al.* 2011b).

La señalización de Wnt desempeña un papel crítico en la regulación de las células madre / progenitoras en la glándula mamaria, así como otros compartimentos de tejido. Por otra parte, existe una fuerte evidencia que sugiere que la activación defectuosa de la señalización de Wnt induce tumores de mama a partir de células madre / progenitoras, y que ejerce sus efectos oncogénicos a través de la activación mediada por LRP5/6 de la beta-catenina y las vías de mTOR. Estudios recientes utilizando retrovirus aviar para introducción de oncogenes en un pequeño subconjunto de células mamarias somáticas pueden transformar preferentemente las células madre / progenitora, lo que sugiere que las células

madre / progenitoras en la glándula mamaria pueden ser especialmente susceptibles a la transformación oncogénica (Lindvall *et al.* 2007).

Las -catenina también desempeñan papeles importantes en el desarrollo y la tumorigénesis mamaria a través de sus funciones en la adhesión celular, la transducción de señales y regulación de contexto de células específicas de la expresión génica (Su *et al.* 2013) Los estudios en ratones han puesto de relieve el papel fundamental de la señalización de -catenina para la biología de células madre en varias etapas de desarrollo mamario. Expresión desregularizada de la señalización -catenina perturba la dinámica de las células madre y células progenitoras e induce tumores mamarios en ratones (Incassati *et al.* 2010).

Un pequeño número de células cancerosas expresan marcadores de células madre, incluyendo CD133 y transportadores de casete de unión a ATP, por el cual las células pueden bombear colorantes específicos de fluorescencia, tales como Hoechst33342, así como fármacos contra el cáncer, lo que sugiere que cualquiera de las células cancerosas se parecen a las células madre (Kondo 2007).

La señalización de Notch se ha destacado como una vía implicada en el desarrollo de la mama y frecuentemente se desregula en el cáncer de mama invasivo, lo que podría representar nuevas dianas terapéuticas para prevenir la recurrencia del cáncer de mama pre-invasivo e invasivo (Farnie & Clarke 2007).

Tabla 1. Las células madre del cáncer y algunos de sus marcadores específicos (Tomado de Liu *et al.* 2011a).

| Tipo de cáncer | Marcador específico |
|-------------------------------|--|
| Leucemia mieloide aguda (ALM) | CD34+ CD38- Lin- , CD123+, CD47+ |
| Cancer de mama | CD24-CD44+ Lin-, ALDH1+ |
| Tumores cerebrales | CD133+ |
| Glioblastoma | SSEA-1+, A2B5+ |
| Cáncer de próstata | 2 1 ^{hi} CD133+, Lin ⁻ Sca-1+ CD49 ^{high} |
| Cancer de vejiga | ALDH1+ |
| Cáncer de pulmón | SP-C ⁺ CCA ⁺ CD133+, ALDH1+ |
| Melanoma | MDR1+, ABCG5+, CD271+, JARID1B+ |
| Cáncer de colon | CD133+, Lgr5+, ALDH1+ |
| Cáncer colorectal | CD44+ ESA ^{hi} CD166+, CD26+ |
| Cáncer intestinal | Lgr5+, CD133+ |
| Cáncer pancreático | CD44+CD24+ESA+, CD133+ |
| HNSCC | CD44+, ALDH1+ |
| ALL precursora de células B | CD34+CD38+CD19+; CD34+CD38- CD19+ |
| Cáncer de ovario | CD44+ CD117+; CD133+ |
| Tumores endometriales | CD133+ |
| Cáncer de hígado | CD90+, CD133+, EpCAM+ |
| Carcinomas renales | CD105+ |
| Meduloblastoma | CD15+ |
| Cáncer gástrico | CD44+ |
| Osteosarcoma | Oct-4+ |

AML: Leucemia mieloide aguda, ALDH: aldehído deshidrogenasa, SP-C: proteína surfactante C, CCA: también conocida como CC10 o CCSP, MCAM: molécula de adhesión de células de melanoma, ABCG: superfamilia del cassette G ligado a ATP, MDR: proteína de múltiple farmacorresistencia, ESA: Antígeno específico epitelial, HNSCC: carcinoma de cabeza y cuello de células escamosas, ALL: leucemia aguda linfocítica.

LAS CELULAS MADRE Y SU “NICHO”

La interacción mutua y la interdependencia entre el tumor y su microambiente es un tema crucial en la investigación del cáncer. Recientemente, se ha informado de que la orientación de los eventos del estroma podría mejorar eficacias de la terapéutica actuales y prevenir diseminación metastásica (Kang & Lee 2013). El microambiente tumoral es una "red compleja" de diferentes tipos de células,

factores solubles, moléculas de señalización y los componentes de la matriz extracelular, que orquestan el destino de la progresión del tumor. Como, por definición, se proponen las células madre del cáncer (CSC) para ser el único tipo de célula capaz de mantener la masa tumoral y sobrevivir fuera del tumor primario en los sitios metastásicos. Las CSCs están expuestas a factores de estrés ambientales, incluidas las especies reactivas de oxígeno (ROS), en donde para ésto, las CSCs han desarrollado un

sistema antioxidante para mejorar la capacidad de defensa y adquirir un fenotipo maligno (Catalano 2013). Sin embargo, la progresión del tumor depende de la remodelación de la matriz extracelular, fibroblastos y la activación de los macrófagos en respuesta al estrés oxidativo, así como la transición epitelial mesenquimal, señales que inducen a muchos cambios a beneficio de la progresión tumoral y resistencia a las terapias convencionales, ya que se ha demostrado que los nichos de células secretan factores que apoyan auto renovación de las CSCs (Ailles & Weissman 2007).

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 CSCs dentro de los tumores primarios pueden albergar CSCs con la capacidad de multiplicación a diferentes tipos de tumores. En el cáncer de mama la expresión de CD44 está directamente involucrada en la metástasis (Liu *et al.* 2011). Del mismo modo, en el cáncer colorrectal, la metástasis es casi exclusivamente una propiedad de las CSCs que exhiben la capacidad de auto-renovación (Visvader & Lindeman 2012).

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, quimiorresistencia, lo que sugiere que la presencia el marcador CD26+ en tumores primarios también se podría usar para predecir la metástasis en pacientes con cáncer (Mani *et al.* 2008). En otros tumores, un subconjunto único de CSCs con capacidad de metástasis muestran ser CD133+ CXCR4+ (no en las células CD133+ CXCR4-). En este marco, la inhibición de la señalización CXCR4 profundamente reduce el potencial metastásico en el cáncer de páncreas sin

alterar su potencial tumorigénico. Estas CSCs metastásicas pueden 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 modelos de ratón correspondientes a enfermedades humanas. El seguimiento de las células tumorales en la circulación también proporcionan información sobre las CSCs metastásicas (Visvader & Lindeman 2012). En el carcinoma hepatocelular (HCC) CD133 ha llamado la atención significativa como marcador de CSCs donde también tiene implicaciones para el pronóstico (Ma *et al.* 2013).

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 (Reya *et al.* 2001). 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. 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 (Stockler *et al.* 2000). En

tercer lugar, las células madre de cáncer pueden migrar a sitios distantes del tumor primario y provocar metástasis (Jordán & Guzmán 2004, Jordán 2006, Liu *et al.* 2011a). 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 que en el crecimiento del cáncer tienen la capacidad proliferativa limitada (Jayesh *et al.* 2009). En este contexto de los enfoques terapéuticos se han propuesto terapias dirigidas hacia las CSCs en el adenocarcinoma ductal pancreático (Castellanos *et al.* 2013).

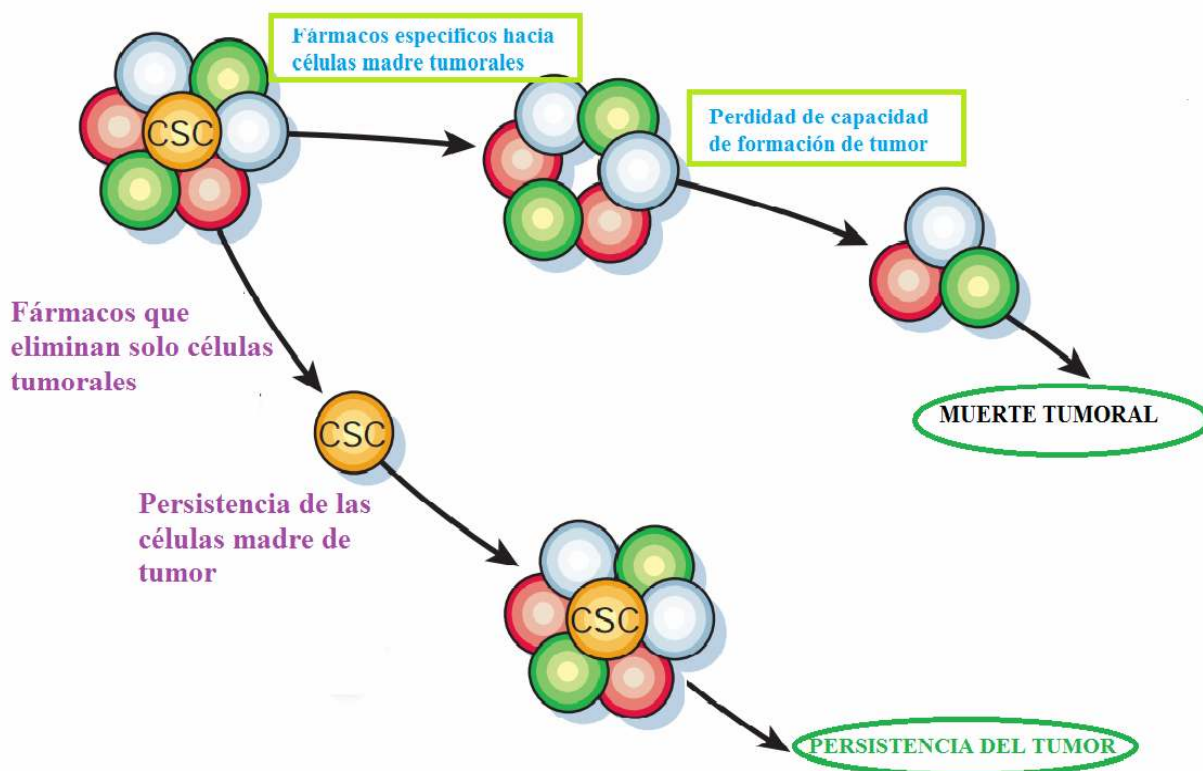


Figura 2. Células madre de cáncer (CSC) que se encuentran en su “nicho” en donde proliferan y mantienen la estabilidad del tumor, independientemente de los tratamientos que se usen, pero uno de los grandes objetivos propuestos es diseñar fármacos específicos hacia estas células, para así evitar la aparición del tumor.

CONCLUSIÓN

Existe mucha relación entre las células madre y el cáncer que es muy importante comprender. Tanto los genes y las señales que ejercen un control en 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

- Ailles, E. & Weissman, I. 2007. Cancer stem cells in solid tumors. *Current Opinion in Biotechnology*, 18:460-466.
- Badve, S. & Nakshatri, H. 2012. Breast-cancer stem cells-beyond semantics. *Lancet Oncology*, 13:43-48.
- Bixby, S.; Kruger, G.M. & Mosher, J.T. 2002. Cell-intrinsic differences between stem cells from different regions of the peripheral nervous system regulate the generation of neural diversity. *Neuron Cell*, 35:643-656.
- Bonnet, D. & Dick, J.E. 1997. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nature Medicine*, 3:730-737.
- Carofino, B. L.; Ayanga, B. & Justice, M. J. 2013. A mouse model for inducible overexpression of Prdm14 results in rapid-onset and highly penetrant T-ALL. *Disease Models & Mechanisms*, 6: 1-13.
- Castellanos, J.A.; Merchant, N.B. & Nagathihalli, N.S. 2013. Emerging targets in pancreatic cancer: epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cells. *Oncology Targets Therapy*, 6: 1261-1267.
- Catalano, V. 2013. Tumor and its microenvironment: A synergistic interplay. *Seminars Cancer Biology*. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X13000837> leído el 20 agosto del 2013.
- Chia, N.; Chan, Y. S.; Feng, B.; Lu, X.; Orlov, Y. L.; Moreau, D.; Kumar, P.; Yang, L.; Jiang, J.; Lau, M. S., Huss, M.; Soh, B. S.; Kraus, P.; Li, P.; Lufkin, T.; Lim, B.; Clarke, N. D.; Bard, F. & Ng, H. H. 2010. A genome-wide RNAi screen reveals determinants of human embryonic stem cell identity. *Nature*, 468: 316-320.
- Dalerba, P.; Cho, R.W. & Clarke, M.F. 2007. Cancer Stem Cells: Models and Concepts. *Annual Reviews of Medicine*, 58: 267-284.
- Dick, J.E. 2005. Acute myeloid leukemia stem cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1044:1-5.
- Ercan, C.; van Diest, P. J. & Vooijs, M. 2011. Mammary development and breast cancer: the role of stem cells. *Current Molecular Medicine*, 11:270-285.
- Farnie, G. & Clarke, R.B. 2007. Mammary stem cells and breast cancer-role of Notch signalling. *Stem Cell Reviews*, 3:169-175.
- Hope, K. J.; Jin, L. & Dick, J.E. 2003. Human acute myeloid leukemia stem cells. *Archives of Medical Research*, 34: 507-514.
- Jayesh, S.; Chaib, B.; Sales, M. & Seifalian, A. 2009. Role of stem cells in cancer therapy and cancer stem cells: a review. *Cancer Cell International*, 7: 9-14.
- Jordan, C.T. & Guzman, M. L. 2004. Mechanisms controlling pathogenesis and survival of leukemic stem cells. *Oncogene*, 23:7178-7187.
- Jordan, C.T.; Guzman, M.L. & Noble, M. 2006. Cancer stem cells. *The New England Journal of Medicine*, 355:1253-1261.
- Incassati, A.; Chandramouli, A.; Eelkema, R. & Cowin, P. 2010. Key signaling nodes in mammary gland development and cancer: -catenin. *Breast Cancer Research*, 12: 213-222.
- International Agency for Research on Cancer and World Health Organization (2008). *World cancer report 2008*. Lyon: Geneva: International Agency for Research on Cancer; Distributed by WHO Press.
- Ischenko, I.; Seeliger, H.; Schaffer, M.; Jauch, K.W. & Bruns, C.J. 2008. Cancer stem cells: how can we target them? *Current Medicen Chemistry*, 15: 3171-3184.
- Kang, K. Y. & Lee, W. 2013. Gastrointestinal stromal tumor with extensive lymphatic metastasis: a case report. *Journal of Gastric Cancer*, 13:192-195.

- Kondo, T. 2007. Stem cell-like cancer cells in cancer cell lines. *Cancer Biomark*, 3:245-250.
- Lindvall, C.; Bu, W.; Williams, B.O. & Li, Y. 2007. Wnt signaling, stem cells, and the cellular origin of breast cancer. *Stem Cell Reviews*, 3:157-168.
- Lindeman, G. J. & Visvader, J.E. 2010. Insights into the cell of origin in breast cancer and breast cancer stem cells. *Asia Pacific Journal Clinical Oncology*, 6: 89-97.
- Liu, H. G.; Chen, C.; Yang, H.; Pan, Y. F. & Zhang, X. H. 2011a. Cancer stem cell subsets and their relationships. *Journal Translational Medicine*, 9: 50-58.
- Liu, C.; Kelnar, K.; Liu, B.; Chen, X.; Calhoun-Davis, T.; Liu, H.; Patrawala, L.; Yan, H.; Jeter, C.; Honorio, S.; Wiggins, J.F.; Bader, A.G.; Fagin, R.; Brown, D. & Tang, D.G. 2011b. The microRNA miR-34a inhibits prostate cancer stem cells and metastasis by directly repressing CD44. *Nature Medicine*, 17: 211-215.
- Luo, L. & Han, Z. C. 2006. Leukemia stem cells. *International Journal of Hematology*, 84:123-127.
- Ma, Z.; Swigut, T.; Valouev, A.; Rada-Iglesias, A. & Wysocka, J. 2011. Sequence-specific regulator Prdm14 safeguards mouse ESCs from entering extraembryonic endoderm fates. *Nature Structural & Molecular Biology*, 18: 120-127.
- Mani, S.A.; Guo, W.; Liao, M.J.; Eaton, E.N.; Ayyanan, A.; Zhou, A.Y.; Brooks, M.; Reinhard, F. & Zhang C.C. 2008. The epithelial mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell*, 133: 704-712.
- Nakshatri, H.; Srour, E.F. & Badve, S. 2009. Breast cancer stem cells and intrinsic subtypes: controversies rage on. *Current Stem Cell Research Therapy*, 4:50-60.
- Oliveira, L.R.; Jeffrey, S. S. & Ribeiro-Silva, A. 2010. Stem cells in human breast cancer. *Histology Histopathology*, 25:371-385.
- Park, C.H.; Bergsagel, D.E. & McCulloch, E.A. 1971. Mouse myeloma tumor stem cells: a primary cell culture assay. *Journal of the National Cancer Institute*, 46: 411-422.
- Quintana, E.; Shackleton, M.; Sabel, M. S.; Fullen, D. R.; Johnson, T. M. & Morrison, S. J. 2008. Efficient tumour formation by single human melanoma cells. *Nature*, 456: 593-598.
- Refaeli, Y.; Bhoumik, A.; Roop, D. R. & Ronai, Z.A. 2009. Melanoma-initiating cells: a compass needed. *EMBO Reports*, 10: 965-972.
- Reya, T.; Morrison, S. J.; Clarke, M. F. & Weissman, I.L. 2001. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*, 414:105-111.
- Ricardo, S.; Vieira, A.F.; Gerhard, R.; Leitão, D.; Pinto, R.; Cameselle-Teijeiro, J.F.; Milanezi, F.; Schmitt, F. & Paredes, J. 2011. Breast cancer stem cell markers CD44, CD24 and ALDH1: expression distribution within intrinsic molecular subtype. *Journal of Clinical Pathology*, 64:937-946.
- Sarry, J.E.; Murphy, K.; Perry, R.; Sanchez, P.V.; Secreto, A.; Keefer, C.; Swider, C.R.; Strzelecki, A.C.; Cavelier, C.; Récher, C.; Mansat-De Mas, V.; Delabesse, E.; Danet-Desnoyers, G. & Carroll, M. 2011. Human acute myelogenous leukemia stem cells are rare and heterogeneous when assayed in NOD/SCID/IL2R c-deficient mice. *Journal of Clinical Investigation*, 121:384-395.
- Schatton, T.; Murphy, G.; Frank, N. Y.; Yamaura, K.; Waaga-Gasser, A. M. & Gasser, M. 2007. Identification of cells initiating human melanomas. *Nature*, 451: 345-349.
- Stockler, M.; Wilcken, N.; Gherzi, D. & Simes, R. J. 2000. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 26: 151-168.

- Su, H.; Jin, X. & Zhang, X. 2013. Identification of MicroRNAs involved in the radioresistance of esophageal cancer cells. *Cell Biology International*, 37: 94-105.
- Tannishtha, R.J.; Morrison, M.F.; Clarke, I.L. & Weissman, K. 2001. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*, 414: 105-111.
- Testa, U. 2011. Leukemia stem cells. *Annals of Hematology*, 90:245-71.
- Tsuneyoshi, N.; Sumi, T.; Onda, H.; Nojima, H.; Nakatsuji, N. & Suemori, H. 2008. PRDM14 suppresses expression of differentiation marker genes in human embryonic stem cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 367: 899-905.
- Visvader, J.E. & Lindeman, G.J. 2008. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nature Review Cancer*, 10:755-768.
- Visvader, E. & Lindeman, G.J. 2012. Cancer Stem Cells: Current status and evolving complexities. *Cell Stem Cell*, 10: 717-723.
- Warner, J.K.; Wang, J.C.; Hope, K.J.; Jin, L. & Dick, J.E. 2004. Concepts of human leukemic development. *Oncogene*, 23:7164-7177.
- Zheng, X.; Seshire, A.; Rüster, B.; Bug, G.; Beissert, T.; Puccetti, E.; Hoelzer, D.; Henschler, R. & Ruthardt, M. 2007. Arsenic but not all-trans retinoic acid overcomes the aberrant stem cell capacity of PML/RARalpha-positive leukemic stem cells. *Haematologica*, 92:323-331.
- Zhou, B.B.; Zhang, H.; Damelin, M.; Geles, K. G.; Grindley, J. C. & Dirks, P. B. 2009. Tumour-initiating cells: challenges and opportunities for anticancer drug discovery. *Nature Review Drug Discovery*, 8:806-823.

Received September 26, 2013.
Accepted October 28, 2013.