

Células primitivas y origen tumoral

Primitive cells and tumor origin

► Diana Torres^{1,3}, July Katherine Rodríguez², Pilar Archila^{3,4}

¹Breast Cancer Research Laboratory, The German Cancer Research Center (DKFZ) (Heidelberg, Alemania).

²Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia).

³Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC) (Bogotá, Colombia).

⁴Hospital Universitario de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS) (Bogotá, Colombia).

El cáncer sigue siendo una de las principales causas de mortalidad a nivel global¹; solo en los Estados Unidos, tras dos períodos no consecutivos, las tasas de supervivencia aumentaron del 50 al 68% (1974-1976 y 1999-2006), lo que resalta la necesidad de avanzar para entender y tratar con eficacia esta enfermedad. Durante la última década, el concepto sobre la existencia de una célula pluripotencial uniforme para el cáncer ha emergido después de la identificación y caracterización de poblaciones enriquecidas en diversas entidades nosológicas²⁻⁴ (tabla 1). Aunque este concepto sigue siendo controvertido, nuevas observaciones han conducido a un modelo más amplio para la tumorigénesis, que impacta la recurrencia del tumor y la formación de metástasis.

La regeneración en los tejidos del adulto está organizada de forma jerárquica, viniendo desde una porción superior donde las células pluripotenciales se encargan de mantener la homeostasis normal, entrando en actividad ante cualquier agresión. Estas células primitivas fisiológicas tienen una serie de propiedades funcionales que se preservan de forma transversal, incluyendo: la capacidad de autorrenovación, la multipotencialidad y la reversibilidad que permite entrar en estados de reposo o inactividad, lo que facilita la resistencia a fármacos citotóxicos⁵⁻⁸.

En contraste con la progenie diferenciada, las células pluripotenciales tumorales pueden presentar una serie de alteraciones mayores durante el período de autorrenovación, tanto así que cambian cada vez que se trasplantan a un murino inmunodeficiente. Uno de los problemas más significativos dentro de la investigación sobre células pluripotenciales tumorales tiene relación con la ausencia de un sistema inmunitario adaptativo en los ratones que se utilizan. Dichos animales no expresan citoquinas, quemoquinas y otros componentes ambientales, incluyendo la neovascularización tumoral, que hace parte esencial del estroma. Por otra parte, la detección y numeración de las células pluripotenciales tumorales en estos métodos sigue siendo altamente dependiente de una correcta implantación. Bajo este precepto, se han diseñado modelos singénicos para la leucemia, el cáncer de seno y el de piel, proporcionando una fuerte evidencia de que las células pluripotenciales tumorales pueden gobernar diversas neoplasias⁹⁻¹².

Aunque la quiescencia celular no parece ser una característica universal de las células pluripotenciales, algunas de las tumorales vienen y van del reposo; por ejemplo, se han reportado en la leucemia mieloide aguda, donde ha sido posible el seguimiento clonal desde la actividad hasta el estado de sueño. También, hay descripciones objetivas para el carcinoma de colon y el melanoma, en los que se ha encontrado una fuerte correlación entre el número de células en lenta quiescencia y la capacidad tardía para desarrollar metástasis, en especial en sitios santuarios¹³⁻¹⁵.

De forma similar a las células primitivas fisiológicas, algunas de las tumorales exhiben una notable resistencia a las terapias convencionales. Por ejemplo, en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado tratado con quimioterapia, se ha encontrado que el tratamiento suele focalizar las poblaciones positivas para CD44 y CD24, hallazgo que favorece la migración tardía y las micrometástasis. Esta tolerancia al tratamiento puede ser causada por el aumento en la capacidad para el

Tabla 1. Identificación de células tumorales pluripotenciales usando diversos biomarcadores

| Tipo de cáncer | Células pluripotenciales (%) | Biomarcador |
|---------------------------------------|------------------------------|--|
| Leucemia linfóide aguda | 82.5% | CD34+/CD19+ |
| Leucemia mieloide aguda | 0.75% | CD34+/CD38- |
| Cáncer de vejiga | 3.0% - 36.0% | CD44 |
| Cáncer de seno | 11.0% - 35.0% | ESA+/CD44 (alto)/CD24 (bajo-negativo), ALDH-1+ |
| Gliomas de alto grado | 6.0% - 29.0% | CD133+ |
| Carcinoma colorrectal | 1.8% - 24.0% | CD133+, ESA (alto)/CD44+, ALDH-1+ |
| Carcinoma escamoso de cabeza y cuello | 10.0% - 12.0% | CD44+ |
| Hepatocarcinoma | 2.5% | CD45-/CD90+ |
| Carcinoma de pulmón | 0.4% - 15.0% | CD133+, lin-/CD166+ |
| Melanoma | 1.6% - 41.0% | ABC5+, CD271+ |
| Cáncer de páncreas | 0.2% - 0.8% | ESA+/CD44+/CD24+ |

eflujo de los medicamentos, mediado por la expresión de la proteína para la resistencia a múltiples fármacos y de otros simportadores de membrana. En segundo lugar, muchas de las células tumorales pluripotenciales presentan una alta expresión de aldehído deshidrogenasa-1 (ALDH1), una enzima citosólica que participa en el proceso catalítico de la oxidación del aldehído, evento que incrementa la resistencia a medicamentos como la ciclofosfamida^{4,16-18}.

Adicionalmente, los tratamientos genotóxicos, como la radiación ionizante, pueden ser eludidos por las células primitivas debido al aumento en la capacidad de respuesta al daño en el ADN, como se observa en las células que expresan CD133 en el glioblastoma (GB). En paralelo, las células tumorales pluripotenciales pueden contrarrestar las especies reactivas de oxígeno inducidas por radiación debido al incremento de radicales libres. Es importante destacar que, en diversos estudios *in vitro* realizados para detectar la sensibilidad a fármacos antitumorales, se ha encontrado que la resistencia en las células primitivas puede ser transitoria y reversible, lo que indica que no es una característica estable que sigue un patrón^{19,20}.

El microentorno de la célula tumoral primitiva se ha denominado 'nicho' y está regulado por las células endoteliales que mantienen la capacidad de regulación y la tumorigenicidad de los progenitores. La hipoxia inducida por el HIF1- α y HIF2- α favorece la necrosis que guía al círculo entrópico para mantener múltiples moléculas inflamatorias secretadas por la infiltración del complejo inmunitario. Estos eventos promueven

la reprogramación de las células primitivas debido a la expresión anormal de hTERT, RAST y otros asociados con la transición epitelio-mesenquimal, especialmente Twist y e-caderina²¹.

Los primeros pasos para lograr la marcación de los progenitores en los tumores sólidos se hizo en el 2003 cuando Michael Clarke y colaboradores informaron la presencia de núcleos enriquecidos por elementos formes, como son ALDH+/CD44+ y CD44 bajo o negativo, población que define el origen del cáncer de mama. Después de esto, se han identificado un sinnúmero de marcadores comunes para diferentes tumores en los que es característica la heterogeneidad genética y la complejidad fenotípica^{8,21-23}.

Todo el conocimiento disponible sobre las células progenitoras de los tumores abre una nueva esperanza para el desarrollo de anticuerpos bi o triespecíficos, capaces de apuntar puntualmente a estas poblaciones. Un ejemplo es el reconocimiento de las células T mediante medicamentos anti-CD3 que se pueden combinar con un modulador específico para un sitio de reconocimiento, tales como EpCAM (catumaxomab) o HER2 (hertumaxomab).

La *Revista Colombiana de Hematología y Oncología* presenta en este número un nuevo manuscrito sobre algunas teorías relacionadas con el origen de los sarcomas, un sinnúmero de alteraciones que presentan comportamientos disímiles y embrollados. Les invitamos a revisar esta información para promover el conocimiento sobre múltiples teorías que soportan el origen del cáncer.

Referencias

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
2. 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):645-8.
3. Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, et al. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res.* 2007;67(3):1030-7.
4. Li X, Lewis MT, Huang J, Gutierrez C, Osborne CK, Wu MF, et al. Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(9):672-9.
5. Fuchs E, Nowak JA. Building epithelial tissues from skin stem cells. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2008;73:333-50.
6. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med.* 2012;366(10):883-92.
7. Gibbs KD Jr, Jager A, Crespo O, Goltsev Y, Trejo A, Richard CE, et al. Decoupling of tumor-initiating activity from stable immunophenotype in HoxA9-Meis1-driven AML. *Cell Stem Cell.* 2012;10(2):210-7.
8. Ginestier C, Hur MH, Charafe-Jauffret E, Monville F, Dutcher J, Brown M, et al. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. *Cell Stem Cell.* 2007;1(5):555-67.
9. Deshpande AJ, Cusan M, Rawat VP, Reuter H, Krause A, Pott C, et al. Acute myeloid leukemia is propagated by a leukemic stem cell with lymphoid characteristics in a mouse model of CALM/AF10-positive leukemia. *Cancer Cell.* 2006;10(5):363-74.
10. Krivtsov AV, Twomey D, Feng Z, Stubbs MC, Wang Y, Faber J, et al. Transformation from committed progenitor to leukaemia stem cell initiated by MLL-AF9. *Nature.* 2006;442(7104):818-22.
11. Cho RW, Wang X, Diehn M, Shedden K, Chen GY, Sherlock G, et al. Isolation and molecular characterization of cancer

stem cells in MMTV-Wnt-1 murine breast tumors. *Stem Cells*. 2008;26(2):364-71.

12. Civenni G, Walter A, Kobert N, Mihic-Probst D, Zipser M, Belloni B, et al. Human CD271-positive melanoma stem cells associated with metastasis establish tumor heterogeneity and long-term growth. *Cancer Res*. 2011;71(8):3098-109.
13. Ishikawa F, Yoshida S, Saito Y, Hijikata A, Kitamura H, Tanaka S, et al. Chemotherapy-resistant human AML stem cells home to and engraft within the bone-marrow endosteal region. *Nat Biotechnol*. 2007;25(11):1315-21.
14. Ishizawa K, Rasheed ZA, Karisch R, Wang Q, Kowalski J, Susky E, et al. Tumor-initiating cells are rare in many human tumors. *Cell Stem Cell*. 2010;7(3):279-82.
15. Aguirre-Ghiso JA. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(11):834-46.
16. Pearce DJ, Taussig D, Simpson C, Allen K, Rohatiner AZ, Lister TA, et al. Characterization of cells with a high aldehyde dehydrogenase activity from cord blood and acute myeloid leukemia samples. *Stem Cells*. 2005;23(6):752-60.
17. Pece S, Tosoni D, Confalonieri S, Mazzarol G, Vecchi M, Ronzoni S, et al. Biological and molecular heterogeneity of breast cancers correlates with their cancer stem cell content. *Cell*. 2010;140(1):62-73.
18. Sládek NE, Kollander R, Sreerama L, Kiang DT. Cellular levels of aldehyde dehydrogenases (ALDH1A1 and ALDH3A1) as predictors of therapeutic responses to cyclophosphamide-based chemotherapy of breast cancer: a retrospective study. Rational individualization of oxazaphosphorine-based cancer chemotherapeutic regimens. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2002;49(4):309-21.
19. Diehn M, Cho RW, Lobo NA, Kalisky T, Dorie MJ, Kulp AN, et al. Association of reactive oxygen species levels and radioresistance in cancer stem cells. *Nature*. 2009;458(7239):780-3.
20. Sharma SV, Lee DY, Li B, Quinlan MP, Takahashi F, Maheswaran S, et al. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations. *Cell*. 2010;141(1):69-80.
21. Calabrese C, Poppleton H, Kocak M, Hogg TL, Fuller C, Hamner B, et al. A perivascular niche for brain tumor stem cells. *Cancer Cell*. 2007;11(1):69-82.
22. Clevers H. The cancer stem cell: premises, promises and challenges. *Nat Med*. 2011;17(3):313-9.
23. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(7):3983-8.