

Artículo de revisión

Células madre cancerígenas:
conceptos actuales

Daniel Alcalá Pérez,* María Barrera Pérez,**
Roxana Castañeda Yépiz,*** Ana Luisa Cabrera Pérez***

RESUMEN

Todos los tejidos del cuerpo se derivan de las células madre (CM). Éstas son células que tienen la capacidad de autorrenovarse y diferenciarse de forma regulada. Las células madre cancerígenas, en cambio, son células neoplásicas con un potencial de autorrenovación de forma indefinida y, por lo tanto, capacidad oncogénica. Investigaciones recientes han comunicado que una fracción de las células neoplásicas son consideradas como células madre cancerígenas, lo que explica las continuas resistencias al tratamiento y la eventual recurrencia tumoral. La hipótesis de las células madre cancerígenas presenta cambios importantes en el entendimiento de la biología de la carcinogénesis cutánea, proporcionando las bases para el desarrollo de nuevas estrategias en la prevención y tratamiento del cáncer. En este artículo se realiza una breve revisión de las células madre, los modelos de las células madre cancerígenas, así como su papel en el campo de la oncología dermatológica.

Palabras clave: Células madre, cáncer, autorrenovación, diferenciación.

ABSTRACT

All body tissues are derived from stem cells. These cells are defined by their ability to undergo self-renewal, as well as to differentiate in a controlled way. Cancer stem cells are neoplastic cells with an indefinite potential for self-renewal, and therefore, oncogenic capacity. Recent investigations report that a fraction of these neoplastic cells are considered cancer stem cells, which explains the continuous resistant to the treatment and tumoral recurrence. The cancer stem cell hypothesis has fundamental implications for understanding the biology of cutaneous carcinogenesis as well as for developing new strategies for cancer prevention and therapies for advanced disease. In this article, we provide a brief overview of stem cells, cancer stem cell theories, and their role in dermato-oncology.

Key words: Stem cells, cancer, self-renewal, differentiation.

INTRODUCCIÓN

Hace 150 años se propuso que el cáncer puede surgir de una población anormal de células con propiedades de célula madre.^{1,2} En los últimos años, han aumentado las investigaciones sobre la capacidad de formación y crecimiento de un grupo pequeño de células llamadas

«células madre cancerígenas» (CMC) en diversos tumores.^{1,2} Este modelo establece que las CMC son las causantes de la heterogeneidad fenotípica y funcional neoplásicas, lo que explica las continuas resistencias al tratamiento y recurrencias tumorales. Se han descrito marcadores celulares con fenotipos parecidos a los de las CMC en el carcinoma de células escamosas y el melanoma.³

En este artículo se realiza una breve revisión de las células madre, las CMC, los modelos de las células madre cancerígenas, así como su papel en el campo de la oncología dermatológica.

Definición de células madre (CM)

Todos los tejidos del cuerpo son derivados de células madre (CM), que se definen como aquellas células con

* Dermatooncólogo.

** Exresidente de Alta Especialidad de Cirugía Dermatológica y Dermatooncología.

*** Médico residente de tercer año de Dermatología.

capacidad de autorrenovación y producción de uno o varios tipos de células diferenciadas de forma regulada (**Figura 1**).⁴ La autorrenovación es la capacidad de las células de proliferar y conservarse indiferenciadas.⁵ Sin embargo, no implica que cada división celular resulte en dos réplicas exactas de una célula madre; dicha división puede ser simétrica —resultando en dos CM— o asimétrica —resultando en una célula madre y una célula hija que se somete a diferenciación, es decir, se especializa hasta dar lugar a todos los tejidos y estructuras de nuestro organismo—.^{1,6} Las células madre se derivan de tejido embrionario o adulto; estas últimas se distinguen de las embrionarias debido a que su diferenciación se restringe a tipos celulares de un órgano en particular y proveen las bases para el mantenimiento de un tejido y respuesta a alguna lesión.^{1,7-9}

Las CM pueden ser pluripotenciales, multipotenciales o unipotenciales.⁹ Las CM pluripotenciales pueden producir células de cualquier capa germinativa.⁹ Las multipotenciales solamente producen células de una capa germinativa (por ejemplo, células neurales de ectodermo).⁹ Las unipotenciales producen células de un sólo tipo celular. Por lo tanto, cuanto mayor sea su potencialidad, más indiferenciadas están; esto es, no se parecen a ningún tipo celular adulto concreto ni poseen los rasgos particulares que caracterizan a un tipo celular definido.¹⁰

Definición de células madre cancerígenas (CMC)

Las células madre cancerígenas (CMC), también llamadas «células iniciadoras de cáncer», son células con capacidad de autorrenovación y diferenciación de forma indefinida, siendo esto último lo que lo que les confiere

la capacidad de causar crecimiento tumoral.¹¹ Las CMC pueden originarse tanto de células madre normales como de células diferenciadas que han adquirido características de células madre normales.¹² Las CMC tienen varias características que les confieren capacidad oncogénica;¹² entre ellas están la acumulación de mutaciones a lo largo de su vida, proliferación indefinida, resistencia a apoptosis, evasión de señalización anticrecimiento, expresión activa de telomerasa destrucción inmune e incremento de motilidad celular, la cual confiere la propiedad de metástasis.^{13,14} Vale la pena volver a mencionar que una de las características de la división celular que les da la capacidad de autorrenovación indefinida es la división simétrica; es decir, el origen de dos células madre a partir de la división de una célula madre progenitora.^{1,15}

Teorías del modelo de evolución clonal y del modelo de células madre cancerígenas (CMC)

Existen dos teorías fundamentales para esta explicación: la de evolución clonal o estocástica y la de células madre cancerígenas.

El **modelo de evolución clonal o estocástico**, descrito por Nowell en 1976, propone que cualquier célula madre puede adquirir el potencial para iniciar la formación de un tumor; es decir, se presenta al azar (**Figura 2**).¹⁶ Por el contrario, la **teoría de las células madre cancerígenas** propone que una pequeña población de células madre son las encargadas de producir, mantener y causar oncogenicidad (**Figura 3**).¹⁷ Este último modelo nos proporciona una posible explicación a las continuas resistencias a la radioterapia y quimioterapia, donde las células cancerígenas pueden sobrevivir y resultar en recurrencia tumoral.¹⁸ Con res-

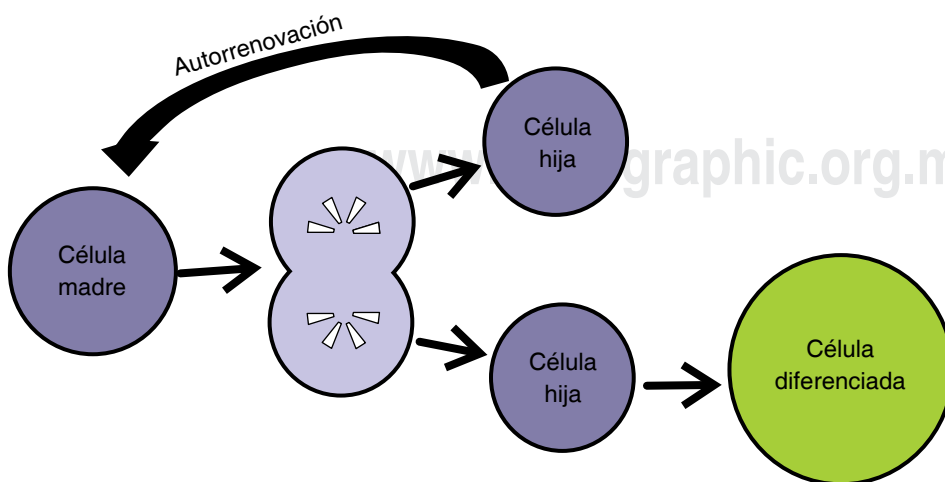


Figura 1.

Características de células madre. Autorrenovación y diferenciación.

pecto a los cánceres cutáneos, existe información que apoya la teoría de las células madre cancerígenas en su patogénesis, sobre todo en el carcinoma de células escamosas y melanoma.¹⁹

Células madre cancerígenas en cáncer no melanoma

Existe evidencia de que las CM de queratinocitos son las células blanco en la carcinogénesis de la piel, pero

existe la idea de que el epitelio de la piel presenta crecimiento de CM con proliferación dentro de las unidades morfológicas llamadas «unidades epidérmicas proliferativas».²⁰ En el folículo piloso, el área del *bulge* presenta células que pueden diferenciarse en todos los tipos celulares del epitelio cutáneo; la expresión de células en el *bulge* K15 se ha propuesto como el sitio de origen del cáncer no melanoma.²⁰

Las células madre epidérmicas residen en la capa basal de la epidermis y en el bulbo del folículo piloso.²¹

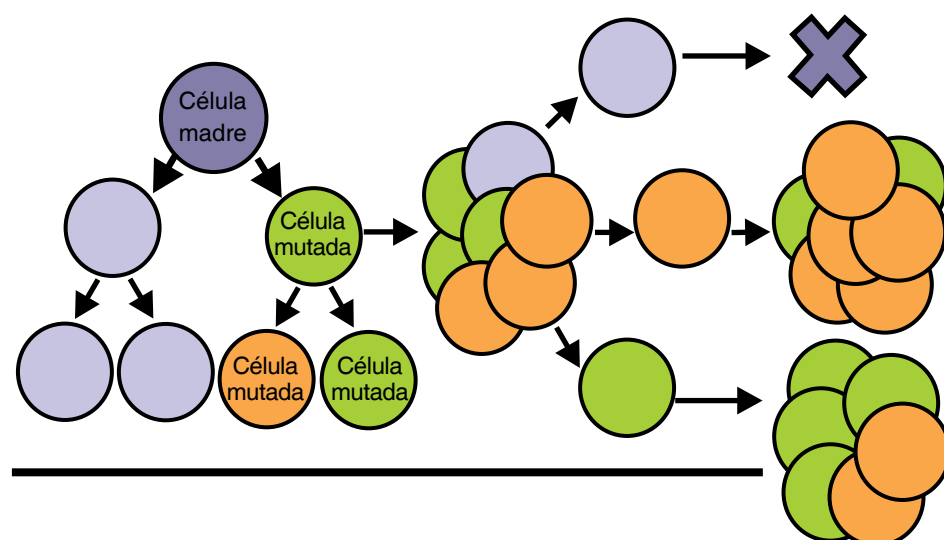


Figura 2.

Modelo de evolución clonal o «estocástico» de la carcinogénesis. Este modelo sostiene que la transformación oncogénica resulta en una mutación al azar; por lo tanto, cualquier célula puede ser blanco para carcinogénesis. En esta imagen se muestran células tumorales (verde y naranja) que surgen de una población que presentó mutación y adquieren propiedad cancerígena, pero otras células (morado) carecen de esta propiedad por ser un evento al azar. Modificado de Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells: current status and evolving complexities. *Cell Stem Cell.* 2012; 10 (6): 717-728.

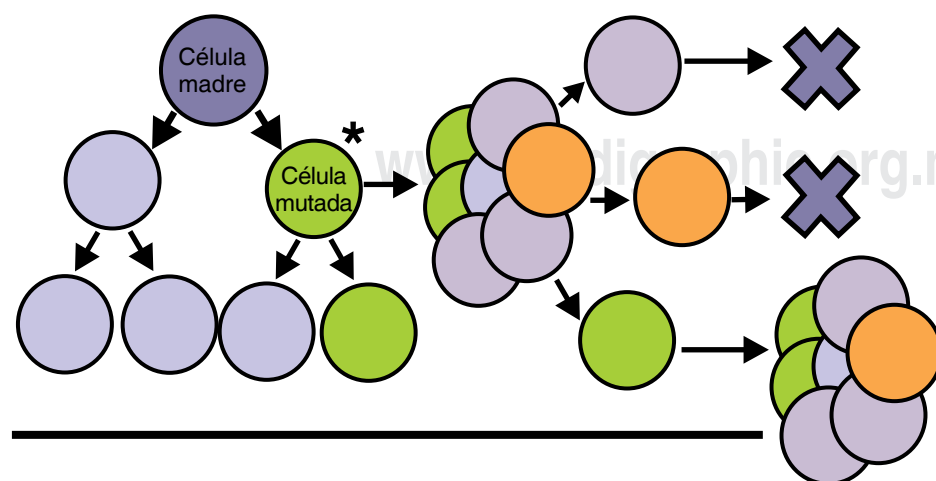


Figura 3.

Modelo de células madre cancerígenas. Este modelo propone que un grupo de células con propiedades de célula madre se encuentran predispuestas a causar oncogenicidad; por ejemplo, existe una mutación (*) en la célula progenitora (célula verde) y genera células con propiedades cancerígenas. Estas células tienen capacidad de autorrenovación y dan origen a un grupo de células tumorales (células moradas y anaranjadas); por lo tanto, generan heterogeneidad tumoral. Modificado de Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells: current status and evolving complexities. *Cell Stem Cell.* 2012; 10 (6): 717-728.

Cuando se expresa el gen oncogénico H-ras en las células madre del folículo piloso, existe una conversión espontánea a carcinoma de células escamosas;²² pero si se expresa en las capas epidérmicas suprabasales, se desarrollan papilomas benignos en respuesta a una lesión moderada.^{23,24}

En el carcinoma de células escamosas se encuentra una población de células llamadas «holoclonales», que son originadas por una sola célula madre con estructura de célula madre cancerígena.²⁵ Estas células pueden representar esa población de células oncogénicas que originan este tipo de cáncer.²⁵

No existe evidencia definitiva de la participación de las CMC en el carcinoma de células basales.²⁵ La ruta de señalización *hedgehog* es importante para la autorrenovación de las células madre normales y su activación resulta en carcinoma basocelular.²⁶ Cuando esta ruta es bloqueada, este cáncer presenta regresión; sin embargo, una pequeña población de células sobrevive y cuando es reactivada, las células mantienen su capacidad de oncogenicidad.²⁷

Células madre cancerígenas en el melanoma

El melanoma es un cáncer altamente metastásico resistente a la terapia convencional.²⁸ Su tasa de supervivencia ha mejorado considerablemente en las últimas décadas, pero la supervivencia a cinco años en pacientes con invasión a ganglios linfáticos disminuye a 50%.²⁹

Las células madre melanocíticas se encuentran en la región del bulbo del folículo piloso.³⁰ Yu y colaboradores observaron en estudios experimentales el ciclo del folículo piloso de individuos con vitiligo, en el que aparecen nuevos melanocitos, lo que demuestra que estas células existen en estos reservorios de células madre.^{28,29}

El melanoma surge de melanocitos diferenciados y maduros que llevan a cabo una serie de alteraciones genéticas de genes supresores de tumores (por ejemplo, RAS, MYC).²⁹ Actualmente, se considera que este cáncer puede surgir de CM, con las características previamente comentadas y motivados a un crecimiento continuo.²⁹

Fang y su grupo demostraron que en un melanoma, una población de células exhibe un patrón de crecimiento de células madre formando esferas.^{27,28} Luego de su trasplante en ratones, las esferas persisten con las mismas características, sosteniendo la habilidad para diferenciarse y mostrando un gran potencial oncogénico.^{28,29}

Biomarcadores de células madre cancerígenas

Es importante identificar poblaciones de células madre cancerígenas para el éxito de una terapia y evitar una recaída. Estas células se dividen de manera lenta y son esencialmente resistentes a medicamentos; estas propiedades las hacen refractarias a la quimioterapia convencional. Al parecer, expresan los mismos marcadores que las células madre normales, o bien, pueden carecer de ellos.

La mayoría de los marcadores que se han descrito son proteínas, entre éstas, la llamada «Thomsen-Friedenreich», un glucano oncofetal que se ha identificado como marcador de CM. Durante el proceso de transformación de una célula normal a cancerígena, estos marcadores sufren una alteración en su glucosilación, por lo que se propone que su diferencia está en la expresión de glucanos específicos de cáncer.³¹

El melanoma, dentro de los cánceres cutáneos, ha sido el más estudiado por sus biomarcadores. Se han descrito tres marcadores de células madre que se expresan en los melanocitos: CD 166, CD 133 y nestina.^{29,30} El CD 166 es una molécula de adhesión leucocitaria activada; forma parte de la superfamilia de inmunoglobulinas que se encuentra en las CM mesenquimales y las líneas celulares de melanoma.^{28,29} El CD133 es una glicoproteína transmembrana que se expresa en las CM hematopoyéticas, progenitores endoteliales y CM dérmicas capaces de diferenciarse en células neurales.³⁰ Recientemente, ABCB5, un transportador y mediador de quimiorresistencia, fue coexpresado con CD133 en distintas poblaciones tumorales de células melanocíticas y melanomas.³⁰ La nestina, un filamento intermedio, se encuentra en el citoplasma de CM neuroepiteliales; también se ha encontrado en melanomas metastásicos.³⁰

La presencia de estos marcadores sugiere la progresión a melanoma, involucrando rutas genéticas de las células madre.²⁸ Una célula madre melanocítica con defecto genético puede participar en la formación tanto de un nevo melanocítico como de un melanoma.^{28,30}

Las CMC, independientemente de su origen, expresan diferentes marcadores de proteínas como ABCG2, ALDH1, CD44, CD24, CD133, Thy-1, Sca-1.^{14,31} Esto cobra importancia debido a que se considera que los marcadores de células madre cancerígenas representan un potencial de estrategia terapéutica en la actualidad.³¹

CONCLUSIÓN

Existe evidencia del papel de las células madre cancerígenas en la patogénesis de los tumores cutáneos. La

hipótesis a partir de estas células madre cancerígenas representa cambios importantes para el entendimiento de la biología de la carcinogénesis cutánea y, por lo tanto, para el desarrollo de nuevas estrategias en la prevención y terapia del cáncer.

Actualmente se están realizando investigaciones en esta línea de células madre con la finalidad de revelar nuevos marcadores pronósticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wicha MS, Liu S, Dontu G. Cancer stem cells: an old idea-a paradigm shift. *Cancer Res.* 2006; 66: 1883-1890.
2. Sell S. Stem cell origin of cancer and differentiation therapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2004; 51: 1-28.
3. Nam-Cha SH, Serrano-Vargas R, Escario E, Azaña JM, Calero-Oliver R, Martín AG et al. CD133 expression in normal skin and in epithelial cutaneous tumors. *Biomed Res Int.* 2013; 385604. doi: 10.1155/2013/385604
4. Jaime PJC, Garza VI, Ortiz LR. Célula madre. *Medicina Universitaria.* 2007; 9: 130-140.
5. Bock G, Goode J. *What is a stem cells?: nuclear reprogramming and therapeutic applications.* Novartis Foundation Symposium. Winchester, UK: John Wiley & Sons, 2005; p. 3.
6. Morrison SJ, Kimble J. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. *Nature.* 2006; 441: 1068-1074.
7. Tajbakhsh S, Rocheteau P, Le Roux I. Asymmetric cell divisions and asymmetric cell fates. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2009; 25: 671-699.
8. Montarras D, Morgan J, Collins C et al. Direct isolation of satellite cells for skeletal muscle regeneration. *Science.* 2005; 309: 2064-2067.
9. Sagar J, Chaib B, Sales K, Winslet M, Seifalian A. Role of stem cells in cancer therapy and cancer stem cells: a review. *Cancer Cell Int.* 2007; 7: 9.
10. Bernard A. Biología de las células madre. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Biotecnología Aplicada. Madrid: Ministerio de educación y ciencia, 2004; pp. 39-55.
11. Schatton T, Frank MH. Cancer stem cells and human malignant melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2008; 21: 39-55.
12. Dontu G, Abdallah WM, Foley JM et al. *In vitro* propagation and transcriptional profiling of human mammary stem/progenitor cells. *Genes Dev.* 2003; 17: 1253-1270.
13. Liu S, Dontu G, Wicha MS. Mammary stem cells, self-renewal pathways, and carcinogenesis. *Breast Cancer Res.* 2005; 7: 86-95.
14. Bose B, Shenoy S. Stem cell versus cancer and cancer stem cell: intricate balance decides their respective usefulness or harmfulness in the biological system. *J Stem Cell Res Ther.* 2014; 4: 173. doi: 10.4172/2157-7633.1000173
15. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science.* 1976; 194: 23-28.
16. Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells: current status and evolving complexities. *Cell Stem Cell.* 2012; 10: 717-728.
17. Kamstrup MR, Gniadecki R, Skovgaard GL. Putative cancer stem cells in cutaneous malignancies. *Exp Dermatol.* 2007; 16: 297-301.
18. Van Duuren BL, Sivak A, Katz C, Seidman I, Melchionne S. The effect of aging and interval between primary and secondary treatment in two-stage carcinogenesis on mouse skin. *Cancer Res.* 1975; 35: 502-505.
19. Morris RJ, Coulter K, Tryson K, Steinberg SR. Evidence that cutaneous carcinogen-initiated epithelial cells from mice are quiescent rather than actively cycling. *Cancer Res.* 1997; 57: 3436-3443.
20. Singh A, Park H, Kangsamaksin T, Singh A, Readio N, Morris R. Keratinocyte stem cells and the targets for nonmelanoma skin cancer. *Photochem Photobiol.* 2012; 88: 1099-1110.
21. Brown K, Stratthdee D, Bryson S, Lambie W, Balmain A. The malignant capacity of skin tumours induced by expression of a mutant H-Ras transgene depends on the cell type targeted. *Curr Biol.* 1998; 8: 516-524.
22. Chen JS, Pardo FS, Wang-Rodriguez J et al. EGFR regulates the side population in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2006; 116: 401-406.
23. Locke M, Heywood M, Fawell S, Mackenzie IC. Retention of intrinsic stem cell hierarchies in carcinoma-derived cell lines. *Cancer Res.* 2005; 65: 8944-8950.
24. Barrandon Y, Green H. Three clonal types of keratinocyte with different capacities for multiplication. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987; 84: 2302-2306.
25. Chin L. The genetics of malignant melanoma: lessons from mouse and man. *Nat Rev Cancer.* 2003; 3: 559-570.
26. Yu HS. Melanocyte destruction and repigmentation in vitiligo: a model for nerve cell damage and regrowth. *J Biomed Sci.* 2002; 9: 564-573.
27. Frank NY, Margaryan A, Huang Y et al. ABCB5-mediated doxorubicin transport and chemoresistance in human malignant melanoma. *Cancer Res.* 2005; 65: 4320-4333.
28. Klein WM et al. Increased expression of stem cell markers in malignant melanoma. *Mod Pathol.* 2007; 20: 102-107.
29. Belicchi M, Pisati F, Lopa R et al. Human skin-derived stem cells migrate throughout forebrain and differentiate into astrocytes after injection into adult mouse brain. *J Neurosci Res.* 2004; 77: 475-486.
30. Shmelkov SV, St Clair R, Lyden D et al. AC133/CD133/Prominin-1. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005; 37: 715-719.
31. Karsten U, Goletz S. What makes cancer stem cell markers different? *SpringerPlus.* 2013; 2: 301. doi: 10.1186/2193-1801-2-301

Correspondencia:

Dr. Daniel Alcalá Pérez

Dr. Vértiz Núm. 464 Esq. Eje 3 Sur

Col. Buenos Aires

Del. Cuauhtémoc, México 06780, DF.

Tel: 5519 6351

E-mail: alcalad32@yahoo.com.mx