

Coordinador: Fabio Salamanca-Gómez

Las células troncales y el origen del cáncer de colon

Fabio Salamanca-Gómez*

Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, D.F., México

El cáncer del intestino grueso es la segunda causa de muerte por cáncer en los países desarrollados después del cáncer de pulmón. Cerca de 150 mil nuevos casos de cáncer colorrectal se presentan por año en Estados Unidos. La mayoría de estos tumores se originan en pólipos adenomatosos, los cuales se encuentran en casi la tercera parte de los adultos mayores. Sin embargo, menos del uno por ciento de los pólipos se convierten en malignos.

Los cambios moleculares involucrados en la transformación de los pólipos adenomatosos en adenocarcinomas constituyen uno de los primeros y más completos modelos de estudio de la transformación neoplásica. Estos cambios incluyen mutaciones en el oncogén K-ras, hipometilación del DNA, pérdida del gen supresor tumoral APC (de la poliposis adenomatosa del colon, por sus siglas en inglés) que se localiza en el brazo largo del cromosoma 5 (5q21), pérdida del gen supresor tumoral DCC (delecionado en cáncer colorrectal), localizado en el brazo largo del cromosoma 18 (18q) y, finalmente, pérdida del gen supresor tumoral p53, denominado el guardián del genoma, localizado en el brazo corto del cromosoma 17 (17p).

La posibilidad de transformación maligna del pólipos se relaciona directamente con el tamaño del mismo. Así, el riesgo es inferior a 2 % si su tamaño es menor a 1.5 cm, el riesgo es cercano al 10 % si alcanza 2.5 cm. Pero el riesgo se incrementa notablemente cuando el pólipos alcanza un tamaño mayor.

Hay factores genéticos y ambientales que incrementan el riesgo de aparición del cáncer colorrectal. El riesgo ambiental más importante se relaciona con una dieta hipercalórica, rica en grasas y con proteínas derivadas de la carne. Las poblaciones orientales, como la japonesa, que han adoptado una dieta de tipo occidental, han asistido a un notable incremento de la frecuencia del cáncer colorrectal.

Entre los factores genéticos, los más importantes son:

- la poliposis adenomatosa familiar, entidad autosómica dominante ocasionada por mutaciones o delecciones del gen APC,
- el síndrome de Gardner en el que se encuentran osteomas, fibromas, lipomas o quistes epidermoides del epitelio pigmentoso de la retina,

- el síndrome de Turcot en el que se presentan tumores cerebrales,
- el síndrome de Peutz-Jeghers en el que hay pigmentación mucocutánea y puede haber además presencia de tumores de mama, de ovario, de páncreas o de endometrio y,
- el cáncer de colon hereditario no-polipósico (HNPCC, por sus siglas en inglés) conocido también como síndrome de Lynch, entidad autosómica dominante que se caracteriza por la presencia de tres o más parientes, al menos uno en primer grado, con cáncer colorrectal histológicamente documentado, presente en dos o más generaciones y diagnosticado antes de los 50 años de edad. A diferencia de lo que ocurre en la poliposis múltiple, en el síndrome de Lynch, el tumor se localiza con mayor frecuencia en el intestino grueso proximal. Es un ejemplo de inestabilidad génica, debida a defectos en la reparación del daño al DNA, ocasionados por mutaciones principalmente en dos genes, conocidos por sus siglas en inglés como hMSH2 y hMLH1, localizados, respectivamente, en los cromosomas humanos 2 y 3.

Uno de los mayores retos en la investigación oncogenética ha sido descubrir las características fundamentales de las células neoplásicas. Una nueva e insospechada avenida se ha abierto al vincular las células troncales con el proceso de la transformación maligna. Estas células de enorme potencial han, de esta forma, adquirido características similares a las que se adjudicaron a los antiguos seres de la mitología griega, enormes y poderosos pero también con características monstruosas.

Algunos de los primeros vínculos entre las células troncales y las tumorales surgieron del reconocimiento de que las células de la leucemia aguda mieloblástica tienen origen en células troncales leucémicas que expresan marcadores similares a los de las células troncales hematopoyéticas. Células de neoplasias de tumores pediátricos del cerebro también expresan marcadores de células troncales neuronales.

Se logró un paso trascendente cuando Yilmaz y colaboradores¹ y Zhang y colaboradores² demostraron que la pérdida del gen supresor tumoral PTEN (por sus siglas en inglés para el homólogo de la fosfatasa y la tensina) establecía la

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Fabio Salamanca-Gómez. Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Apartado Postal 12-951, 03020 México, D.F., México.

diferencia entre las células troncales hematopoyéticas normales y malignas. En efecto, PTEN regula negativamente a la enzima P13K y ésta, a su vez, a través del proto-oncogén AKT, controlando a dos genes implicados en el desarrollo de cáncer, FOXO y mTOR, mantiene el control del crecimiento y de la proliferación celular.

Yilmaz y cols.¹ y Zhang y cols.² en un desarrollo con ratones que pierden el gen PTEN, encontraron que aumentaba la proliferación celular, que se alteraban la muerte celular programada y la localización de las células troncales hematopoyéticas y que aparecía leucemia aguda.

Pero en un hallazgo todavía más extraordinario Yilmaz y colaboradores¹ encontraron que, al aplicar rapamicina, la cual inhibe la actividad del mTOR, a ratones con deficiencia del PTEN, se prevenía entonces la aparición de la leucemia.

En un avance notable en este campo, recientemente y en forma independiente, dos grupos de investigadores, uno de la Universidad de Toronto³ y el otro de varios centros de Italia,⁴ han identificado, utilizando ratones inmunodeficientes, las células troncales que son capaces de iniciar el cáncer de colon en los humanos.

O'Brien y cols.³ trasplantaron 17 tumores de colon, seis primarios, diez con metástasis a hígado y uno con metástasis retroperitoneales. Los tumores fueron positivos a la citoqueratina 20 y negativos a la citoqueratina 7; la presencia de este patrón es casi exclusivo de los adenocarcinomas de colon. Las únicas células capaces de iniciar los tumores fueron las CD133+ mientras que las células CD133- que, en su mayoría, constituyen los tumores, jamás tuvieron este efecto.

Hallazgos similares fueron informados por Ricci-Vitiani y colaboradores,⁴ quienes, además, demostraron que las células CD133+, pero no las células CD133-, fueron capaces de crecer exponencialmente como células indiferenciadas *in vitro* en un medio de cultivo libre de suero y de mantener durante ese tiempo su capacidad para inducir tumores trasplantados con las mismas características morfológicas y antigenicas que los tumores originales.

Las investigaciones referidas demuestran que los tumores se generan y se mantienen con un muy reducido número de células indiferenciadas que son capaces de autorrenovarse y que van originando por divisiones asimétricas células más diferenciadas que constituyen la mayoría de las células del tumor. Este notable hallazgo reorienta y abre nuevas posibilidades al enfoque terapéutico. Además, con el crecimiento *in vitro* de las células troncales tumorales, resultará más fácil en el futuro evaluar la eficacia de las drogas antitumorales.

Referencias

1. Yilmaz OH, Valdez R, Theisen BK, Ferguson DO, Wu H, Morrison SJ. PTEN dependence distinguishes haematopoietic stem cells from leukaemia-initiating cells. *Nature* 2006;441:475-482.
2. Zhang J, Grindley JC, Yin T, Jayasinghe S, He XC, Ross JT, et al. PTEN maintains haematopoietic stem cells and acts in lineage choice and leukaemic prevention. *Nature* 2006;441:518-522.
3. O'Brien CA, Pollet TA, Gallinger S, Dick IE. A human colon cancer cell capable of initiating tumor growth in immunodeficient mice. *Nature* 2007;445:106-110.
4. Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Peschle C, et al. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007;445:111-115.