

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO

Porque madre solo hay una: marcadores de células madre de cáncer de colon claves en la terapia contra el cáncer

Lorena Vázquez Iglesias
Departamento de Bioquímica - Universidad de Vigo



Biografía

Soy Bióloga (1998) y Bioquímica (1999) por la Universidad de Navarra. Realicé los cursos de doctorado y obtuve el diploma de estudios avanzados en el grupo de Biomarcadores Moleculares del Departamento de Bioquímica-Universidad de Vigo. Llevé a cabo la tesis doctoral en el grupo de Virología Molecular del Departamento de Bioquímica-Universidad de Santiago de Compostela gracias a una Beca de Formación de Personal Investigador, por la que me fue concedido el Premio Extraordinario de Doctorado. En el 2009, me incorporé como investigadora postdoctoral al Departamento de Bioquímica-Universidad de Vigo (<http://biomarcadoresmoleculares.uvigo.es>), donde realizo labores de investigación relacionadas con la búsqueda de biomarcadores moleculares para la detección precoz de cáncer de colon y pulmón, en colaboración con diferentes hospitales del SERGAS y del resto de España. También, realizo labores de docencia en asignaturas de la licenciatura de Biología y en programas de doctorado y máster del departamento, y participo en la codirección de varias tesis doctorales. <http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

El cáncer colorrectal es uno de los de mayor incidencia, siendo su mortalidad muy elevada. Aproximadamente el 50% de los pacientes desarrollarán metástasis. Existe la teoría de que una pequeña subpoblación de células, células madre tumorales, son las responsables del origen del tumor, la resistencia a quimioterapia y la formación de metástasis. La identificación y aislamiento de estas células madre tumorales de CCR podría ser de gran utilidad en clínica.

Summary

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers in the world. Mortality due to CRC is very high and approximately 50% of patients will develop metastases. There is a theory, that a small subpopulation of cells, tumor stem cells, is responsible of tumor origin, chemotherapy resistance and metastasis formation. Identification and isolation of these CRC tumor stem cells could be useful in clinical.

El cáncer se origina cuando un conjunto de células comienza a proliferar de manera descontrolada, formando un tumor. A día de hoy existen dos modelos o teorías acerca de cómo se produciría la formación de los tumores. El primero, que es el más antiguo, propone que los tumores proceden de una única célula anormal y con el tiempo los

descendientes de esta célula irán adquiriendo ciertas ventajas respecto a las células vecinas siendo biológicamente equivalentes y con la misma capacidad de regenerar el tumor. El segundo modelo se basa en determinados estudios que evidencian que una pequeña subpoblación (0.1-10%) de células tumorales denominadas **células madre tumorales o cancerosas (CSCs)** son las responsables de la propagación del cáncer. Estas células son parecidas a las células madre sanas y tienen la propiedad de poder auto-renovarse, diferenciarse en distintos tipos de células y tienen una amplia capacidad de proliferar.

Aunque el concepto de “célula madre cancerosa” es relativamente reciente, ha generado grandes expectativas entre la comunidad científica. Hoy en día se han encontrado células madre cancerosas en distintos tipos de cáncer: leucemias, cáncer de mama, de cerebro, cáncer colorrectal.... Por todo ello, se baraja la posibilidad de que la clave para el tratamiento contra el cáncer radicaría en eliminar estas células altamente resistentes y no sólo la masa principal del tumor. Este enfoque es completamente distinto al tratamiento actual, diseñado para reducir los tumores matando a la mayor cantidad de células posibles.

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los de mayor incidencia y mortalidad en todo el mundo. Es la

segunda causa de muerte tras el cáncer de pulmón en el hombre y el cáncer de mama, en la mujer. Aproximadamente el 50% de los pacientes con CCR desarrollarán metástasis preferentemente en el hígado, aunque también puede ocurrir en otros órganos como el pulmón. Por desgracia solo son detectados alrededor de un 30-40% de estos cánceres en un estadio temprano.

Varios estudios han identificado subpoblaciones de células de CCR que son más resistentes a los tratamientos de quimioterapia y radioterapia convencional, lo que explicaría el origen de las recaídas y la reaparición del tumor con el paso del tiempo. Hoy en día se relaciona la presencia de determinadas proteínas, **biomarcadores moleculares**, en la superficie de la célula, con la posibilidad de que sean potenciales marcadores de CSC. Las proteínas **CD133** (glicoproteína transmembrana implicada en procesos de inicio tumoral, metástasis y resistencia a quimioterapia), **CD44** (proteína de adhesión, relacionada con el inicio del tumor, el estadio y la infiltración en los nódulos linfáticos) y **CD24** (proteína de adhesión, relacionada con la invasión y diferenciación) son tres marcadores de células madre que se proponen en el CCR. La presencia de las siguientes proteínas se relaciona tanto *in vivo* como *in vitro* con una mayor capacidad de formar tumores: **CD166** (proteína de adhesión, relacionada con el inicio tumoral la supervivencia y pronóstico), **ALDH-1** (enzima detoxificante, relacionada con el inicio del tumor y transición de colitis a cáncer), **CD29** (receptor de matriz extracelular, relacionada con el estadio tumoral), **Msi-1** (implicada en el mantenimiento del estado indiferenciado y asociada al estadio tumoral) y **Lgr-5** (receptor celular, implicado en procesos de señalización intracelular, tumorigenicidad y metástasis).

Recientemente se debate sobre la existencia de una subpoblación dentro de las CSC, presente en el

tumor primario y responsable del fenómeno de metástasis. Un posible marcador de estas células es la proteína **CD26** (glicoproteína de la superficie celular con actividad peptidasa (Figura), relacionada con el inicio tumoral y la metástasis). Se ha demostrado la relación entre la presencia de células CD26+, detectadas por inmunohistoquímica en biopsias de tumores primarios de CCR, y el pronóstico de metástasis (Lam et al., 2014). Estos resultados están relacionados con otro estudio que muestra cómo la población de CSC CD26+ es capaz de generar metástasis cuando se trasplanta en ratones (Pang et al., 2010). Por otro lado, los niveles de CD26 solubles (sCD26) presentes en suero resultan ser un marcador para la detección de metástasis o recurrencia tumoral en CCR (de Chiara et al., 2014).

La hipótesis de las CSC parece tener un papel prometedor en la biología de los tumores en CCR y en un futuro estos estudios podrían tener gran relevancia en la práctica clínica. Si se pudiese conseguir un perfil o patrón específico de presencia de determinadas proteínas en las CSC, estas células podrían ser aisladas y estudiadas en profundidad. Esto a su vez daría la posibilidad de mejorar la detección temprana y podrían diseñarse nuevas dianas terapéuticas mejorando el tratamiento y el pronóstico del CCR.

Referencias

1. <http://stemcellassays.com/2011/06/cancer-stem-cells-theories-and-practice-free-book/> doi: 10.5772/582.
2. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1934590914005244>: Colorectal Cancer Stem Cells: From the Crypt to the Clinic. doi:10.1016/j.stem.2014.11.012.
3. Kozovska et al. (2014) Colon cancer: Cancer stem cells markers, drug resistance and treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 68 (8): 911-916
4. Lam et al. (2014) Prognostic significance of CD26 in patients with colorectal cancer. *PLoS One*. 9(5):e98582. doi: 10.1371/journal.pone.0098582.
5. Pang et al (2010) Subpopulation of CD26+ cancer stem cells with metastatic capacity in human colorectal cancer. *Cell Stem Cell*. 6(6):603-15. doi: 10.1016/j.stem.2010.04.001.
6. De Chiara et al. (2014) Postoperative Serum Levels of sCD26 for Surveillance in Colorectal Cancer Patients. *PLoS ONE* 9(9): e107470. doi:10.1371/journal.pone.0107470.

Figura. Células de carcinoma de colon: HT-29 y Caco-2, donde se muestran los marcadores CD26 y E-cadherina en la superficie celular. a) imagen obtenida en microscopio óptico invertido. b) localización subcelular de las proteínas CD26 y E-cadherina mediante microscopía de fluorescencia.

