

# Comentario CTO.

Clinical & Translational Oncology

Por Primera vez  
la revista  
**Clinical & Translational  
Oncology**  
tiene factor de impacto  
**1.146**

## Breast Cancer Stem Cell Hypothesis: **Clinical Relevance** (answering breast cancer clinical features)

N. Rodríguez Salas, E. González González, C. Gamallo Amat.  
*Clin Transl Oncol* (2010) 12: 395-400.

Esta revisión, resume la situación en la que se encuentra la hipótesis de las células madre en el cáncer de mama y su relevancia clínica y terapéutica.

Algunas neoplasias (tal vez todas), contienen una subpoblación con propiedades de células madre. Esta subpoblación también conocida como cancer stem cells, podría ser la responsable de la transformación maligna y de la progresión de la enfermedad. Esta hipótesis, puede ser útil en la práctica clínica para explicar muchas de las cuestiones que quedan pendientes sobre el comportamiento de la enfermedad, como el fallo de los tratamientos convencionales y definir futuras terapias.

### Definición de Células Madre de Tejidos Sólidos

Son células con dos propiedades básicas: la capacidad de regeneración y la capacidad de generar células hijas que pueden diferenciarse en distintas líneas celulares. La posibilidad de regeneración puede ser simétrica, en dos hijas idénticas o asimétrica, una de las hijas se convierte en célula madre y la otra se diferencia y pierde la capacidad de volverse a dividir. El proceso inverso no ocurre.

Las vías que regulan los mecanismos de autorrenovación son similares en condiciones fisiológicas y patológicas. En la mama son las vías Wnt, Notch y Hedgehog y otras como la hormona de crecimiento de prolactina, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento transformante  $\beta$  y el receptor de estrógenos.

### Arquitectura Normal Mamaria

La glándula mamaria es una glándula túbulo-alveolar que contiene dos líneas de células epiteliales: las luminales, que se diferencian en células alveolares y ductales y las mioepiteliales. Un número reducido de pequeñas células indiferenciadas representan las células madre normales. Estas células madre tienen la capacidad de producir la expansión celular asociada con el embarazo y de generar las células diferenciadas encargadas de la lactancia.

Las células madre primitivas son receptores de estrógeno negativas y como se ha comentado, se diferencian en células luminales y mioepiteliales. Las líneas luminales son positivas para queratinas 7, 8, 18 y 19 así como para ESA (epithelial-specific antigen). Las células mioepiteliales son positivas para queratina 5, 14 y 19 así como para SMA (smooth muscle actin).

## Identificación de Células Madre

Las células madre se caracterizan porque una sola de ellas puede repoblar una glándula mamaria de ratón inmunosuprimido tras serle transplantada.

En el tejido humano, las células madre pueden presentar un crecimiento independiente en sustratos no adherentes o en colonias esféricas llamadas mamosferas.

Las células madre se caracterizan por presentar CD29/CD24+ o CD49/CD24+.

## Tumorogénesis

Según la teoría estocástica, una célula en un órgano como la mama, puede transformarse por una serie de mutaciones. Así, todas o la mayoría de las células que forman un tumor, son igual de malignas. La progresión tumoral precisaría de nuevas mutaciones y de una selección clonal.

La teoría de las células madre propone otra hipótesis, una neoplasia se originaría de la transformación maligna de una célula madre adulta que presentaría una desregulación de su capacidad normal de renovación. Esto significa que mutaciones en una sola célula podrían transmitirse a las células descendientes, las cuales podrían dar origen a nuevos clones. De esa forma las células madre sólo representarían una minoría de las células neoplásicas de la masa tumoral.

Por otra parte, la biología de las células madre también necesita ser entendida en el contexto de las interacciones

estroma-tumor, ya que las células madre normales se encuentran en nichos con un microambiente característico.

Según esta teoría los tumores estarían mantenidos un pequeño grupo de células madre con propiedades de células madre normales y por tanto con capacidad para la autorrenovación, la lenta replicación y la resistencia a diversos agentes biológicos como la quimioterapia, alta capacidad de reparación del DNA y la habilidad para dar lugar a células hijas que se diferencian. Estas células hijas, pueden encontrarse en varios grados de diferenciación y de estado mutacional, dando origen a la heterogeneidad tumoral y a la variable respuesta a los distintos tratamientos. Esta hipótesis da una explicación a porqué el cáncer es tan difícil de erradicar puesto que la quimioterapia, incluso las nuevas terapias frente a dianas, habitualmente actúan sobre células que proliferan activamente y suelen ser ineficaces frente a las células madre que se encuentran quiescentes.

## Modelos Experimentales

Los modelos experimentales usando el promotor MMTV (mammary-specific Mouse mammary tumour virus) sugieren que hay oncogenes diferentes para las células madre. También estos modelos sugieren que la iniciación del cáncer ocurre de una forma temprana en la vida del animal, probablemente entre la pubertad y el primer embarazo. Años

más tarde, estas células sufren el estímulo de los estrógenos endógenos o de agentes exógenos y al tumor se desarrolla.

En humanos, el gen supresor BRCA1, juega un importante papel en la renovación de las células madre y en su diferenciación.

## Aislamiento y Caracterización de Células Madre de Cáncer de Mama

1. Xenoinjerto: se basa en la inyección de células tumorales humanas en grasa humanizada de ratón inmunodeprimido. Además de la capacidad de renovación, las células madre, retienen la habilidad de diferenciación aunque sea anormalmente.
2. Ensayos in Vitro: las células iniciadoras de la tumorosfera tienen capacidades de célula madre, incluyendo la capacidad de sobrevivir y crecer en suspensión sin suero.
3. Fenotipo CD44+/CD24-/low/lin-: usando marcadores

de superficie celular y citometría de flujo. 200 de estas células son capaces de producir tumores en ratones mientras que otras 20.000 sin este fenotipo no lo son.

4. Sobreexpresión de transportadores transmembrana en células madre. Esta población representa un 2% de las células contenidas en una fracción de tumor.
5. Aldehído deshidrogenasa 1(ALDH1): un marcador de célula madre. Esta enzima juega un papel en la diferenciación temprana de las células madre.

### Resultados Clínicos

Los datos en cáncer de mama muestran una correlación entre altos niveles de células madre y tumores poco diferenciados.

Aproximadamente la mitad de las mujeres con cáncer de mama precoz recaen, a veces al cabo de mucho tiempo. Esto puede ser explicado basándose en la persistencia de células madre quiescentes. Con respecto a la diseminación tumoral, según esta hipótesis, sólo las

células madre serían capaces de desarrollar metástasis y por tanto aunque el tumor vierta millones de células a la sangre, sólo unas pocas pueden producir enfermedad a distancia.

En cuanto al tratamiento, como ya se ha comentado, las células madre están en fase G0 por lo que no se ven afectadas por los tratamientos. Además las células madre pueden contribuir a la radiorresistencia.

### Utilidad Clínica de la Identificación de Células Madre de Cáncer de Mama

La expresión de ALDH1 analizada en 577 carcinomas de mama humanos muestra que este marcador de células madre se correlaciona con mal pronóstico, negatividad para receptores hormonales, etc.

La eficacia de las terapias con diana en HER2, pueden explicarse por el papel que juega en la población de las células madre. La sobreexpresión de ERBB2 en células epiteliales normales y en células de carcinoma aumenta la proporción de células madre medidas por expresión de ALDH1.

### Perspectivas Futuras

Se están estudiando distintas dianas terapéuticas en ensayos clínicos: inhibidores de la vía Notch (esencial para la división asimétrica de las células madre), e inhibidores de hedgehog (vía responsable del desarrollo de la glándula mamaria normal e implicada en la renovación de las células madre). Otras estrategias son el bloqueo de PTEN o la inhibición de la vía de mTOR o reemplazar la función de p53.

Es posible que estos ensayos clínicos sean una forma de testar la hipótesis de las células madre.

