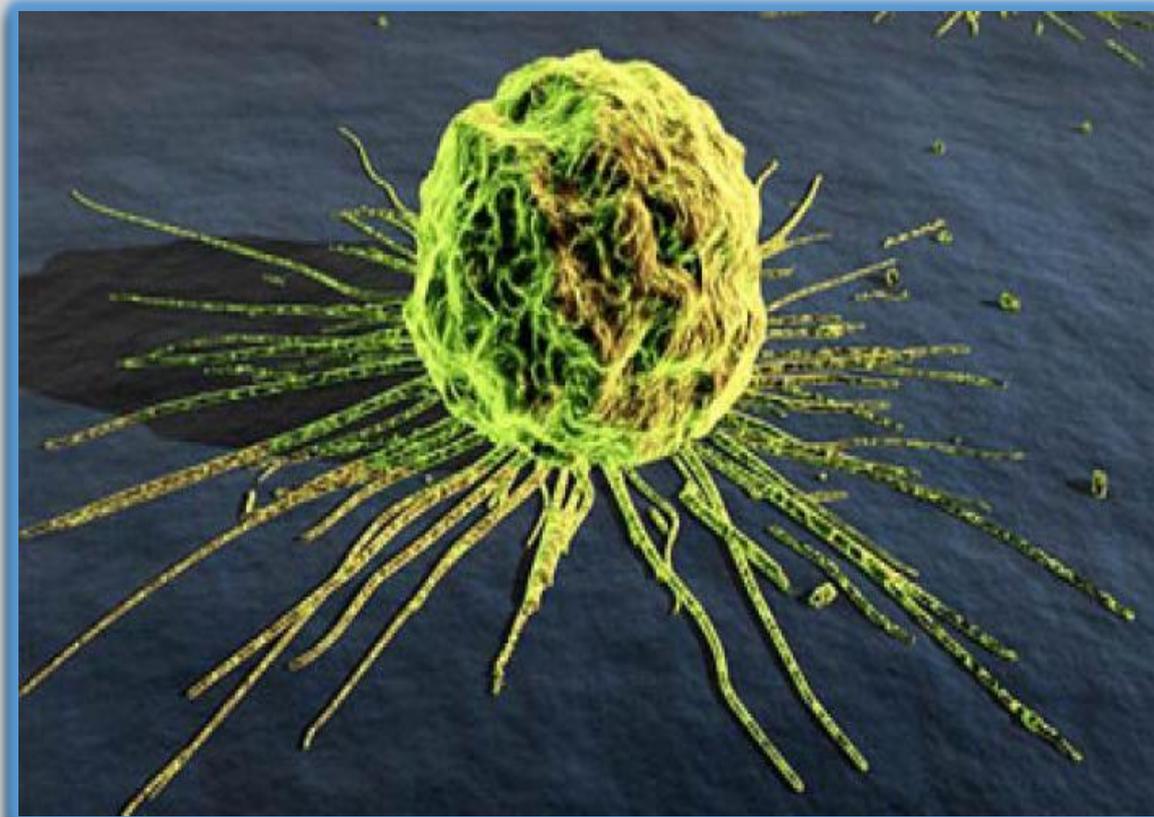


Relación entre células madre y células madre del cáncer



Penas Verónica
Videla Laura

Características de las células madre

Capacidad de autorrenovación	Aquella actividad que permite, tras la división celular conservar la capacidad pluripotente en una célula hija.
Replicación ilimitada	Aunque con distintas velocidades las diferentes células madre presentan divisiones durante toda la vida.
Divisiones asimétricas	División donde cada célula hija se comporta de forma diferente.
Larga vida y con diferente tipo de envejecimiento	En discusión. Ambas tienen una larga vida y por lo tanto más oportunidades de acumular nuevas mutaciones.
Sensibilidad a los fármacos	Las células madre tienen en su superficie moléculas transportadoras que eliminan muchos colorantes y evitan que se acumulen drogas tóxicas.
Marcadores celulares	Unas y otras pueden y tienen algunos marcadores propios, lo que nos podría ser de ayuda para su identificación. Huella celular.
Capacidad de diferenciación	Esta capacidad es esencial en las células madre, pero sabemos que algunos tumores pueden generar células con características de células maduras.
Capacidad clonal	La capacidad de una sola célula de replicar la colonia entera y formar un nuevo clon es una actividad compartida.

Células madre

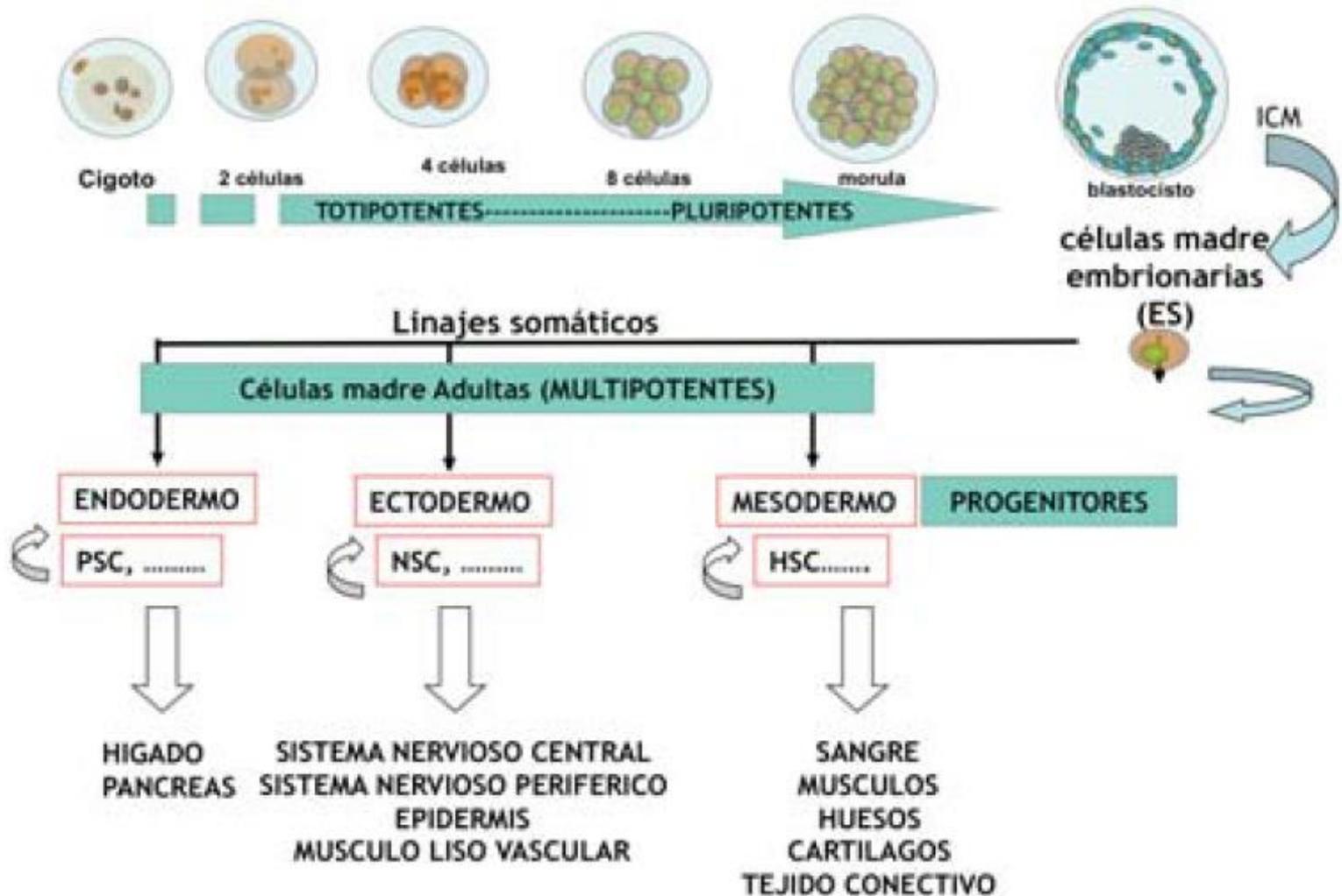
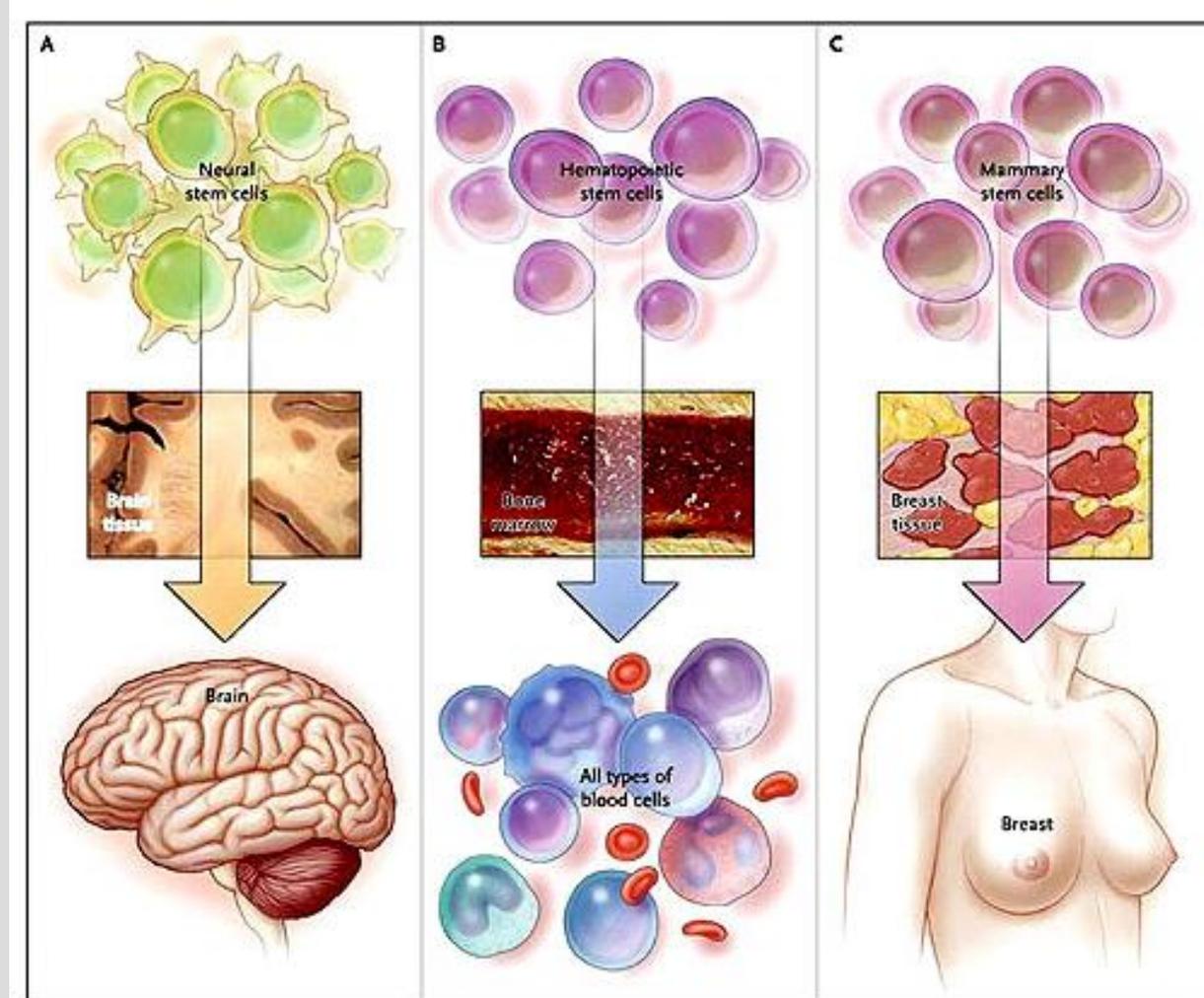


FIGURA 1. *Generación de células madre embrionarias y tipos de adultas.*

Porqué son importantes las células madres?

- Naturalmente se encargan de regenerar tejidos por ejemplo sangre, piel, epitelios gastrointestinales, respiratorios, entre otros.
- Se utilizan en terapias regenerativas, tratamiento de enfermedades.



Ventajas y desventajas de la utilización de células madre

	Ventajas	Desventajas
CM Embrionarias	Poseen el potencial de formar cualquier célula del cuerpo, inmortal y fácilmente obtenible.	La obtención es más compleja, tienen potencial inmunogénico por ser alogénicas, enfrentan problemas éticos y legales, y además, producen un alto porcentaje de tumores en los animales de experimentación.
CM Adultas	Su manipulación es más simple, pueden ser autólogas, no presentan limitantes éticas ni legales, ni tampoco se ha comprobado que produzcan neoplasias.	Es difícil obtenerlas en grandes cantidades, poca duración en los cultivos experimentales y las CM cosechadas pueden llevar consigo mutaciones que causan enfermedades o que pueden dañarse durante la experimentación.

Células madre del cáncer

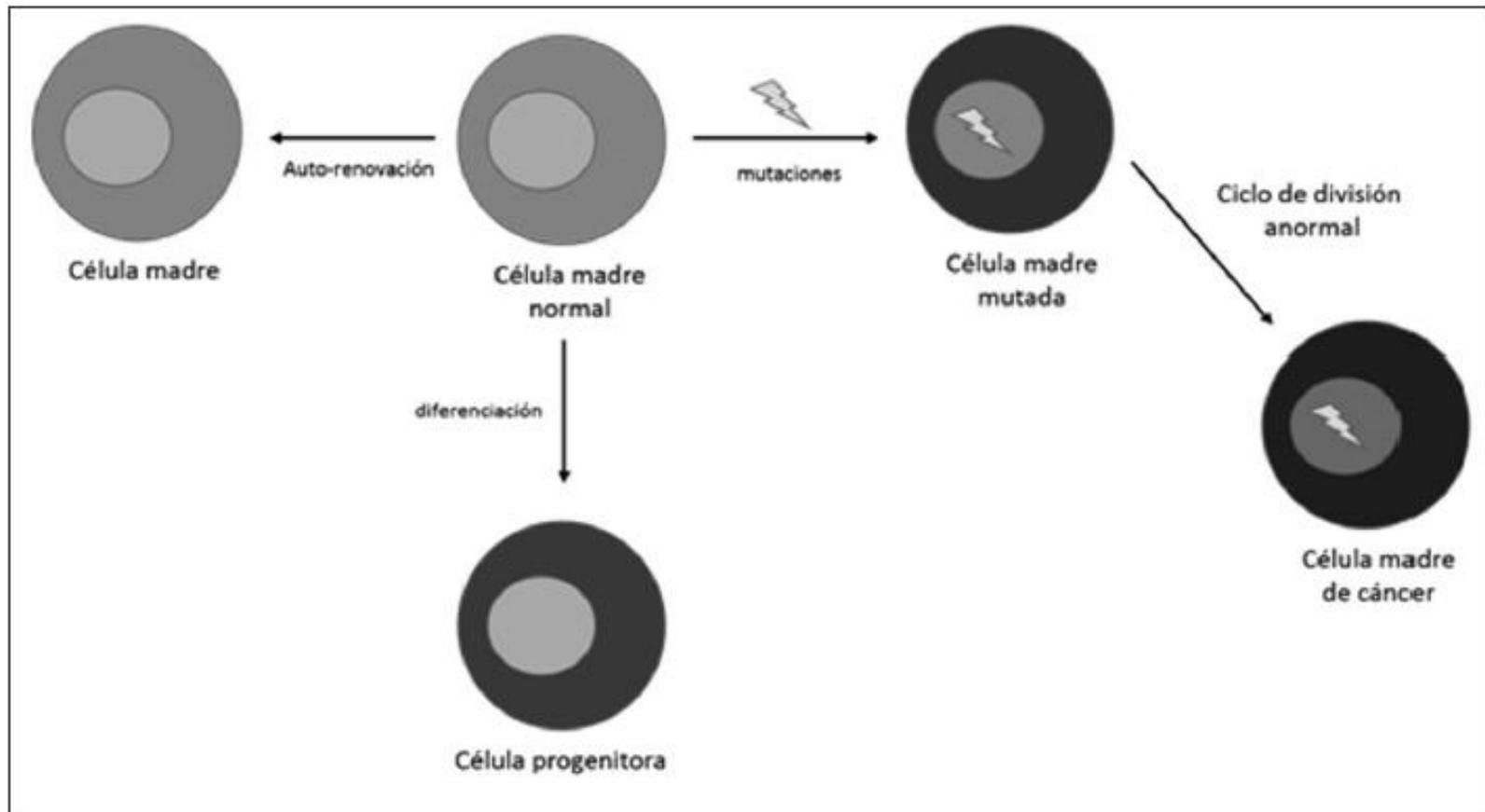
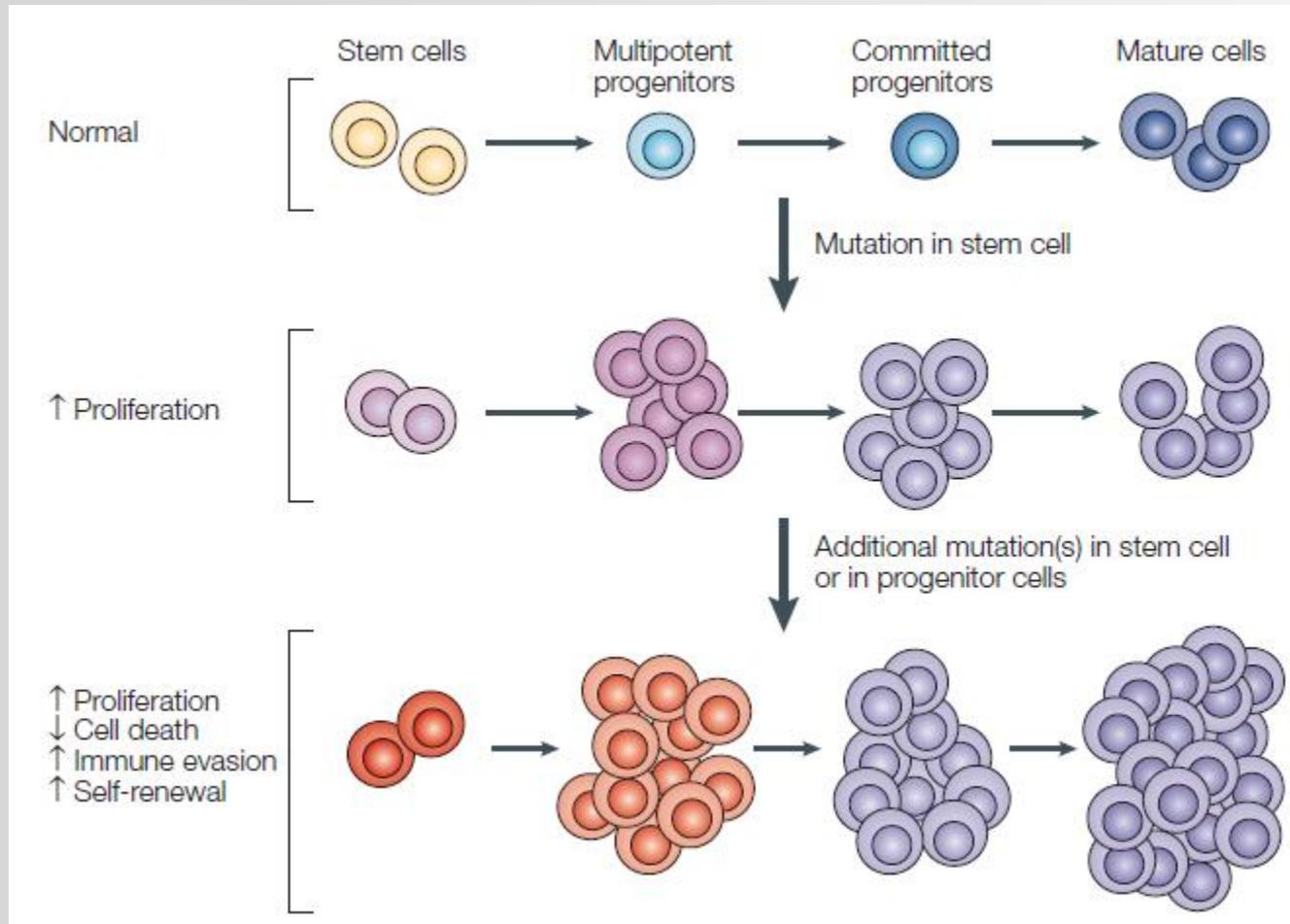


Figura 1. El modelo de la célula madre de cáncer: características similares entre una célula normal y una célula tumoral condujeron al desarrollo de la teoría de las células madre de cáncer.

Células madre del cáncer y progresión tumoral



Células madre del cáncer

- Cohnheim (1875): los tumores eran generados y mantenidos por un pequeño subconjunto de células no diferenciadas capaces de auto renovarse y diferenciarse.
- Los tumores presentarían heterogeneidad
- Las células madre del cancer se han encontrado en leucemia aguda mieloide, glioblastoma, melanoma y tumores sólidos de origen epitelial.

Características células madre del cáncer

inestabilidad genética

```
graph TD; A[inestabilidad genética] --> B[divisiones celulares frecuentes]; B --> C[la resistencia a las drogas o toxinas mediada por los transportadores ABC]; C --> D[activa vía de reparación de ADN]; D --> E[resistencia a la apoptosis];
```

divisiones celulares
frecuentes

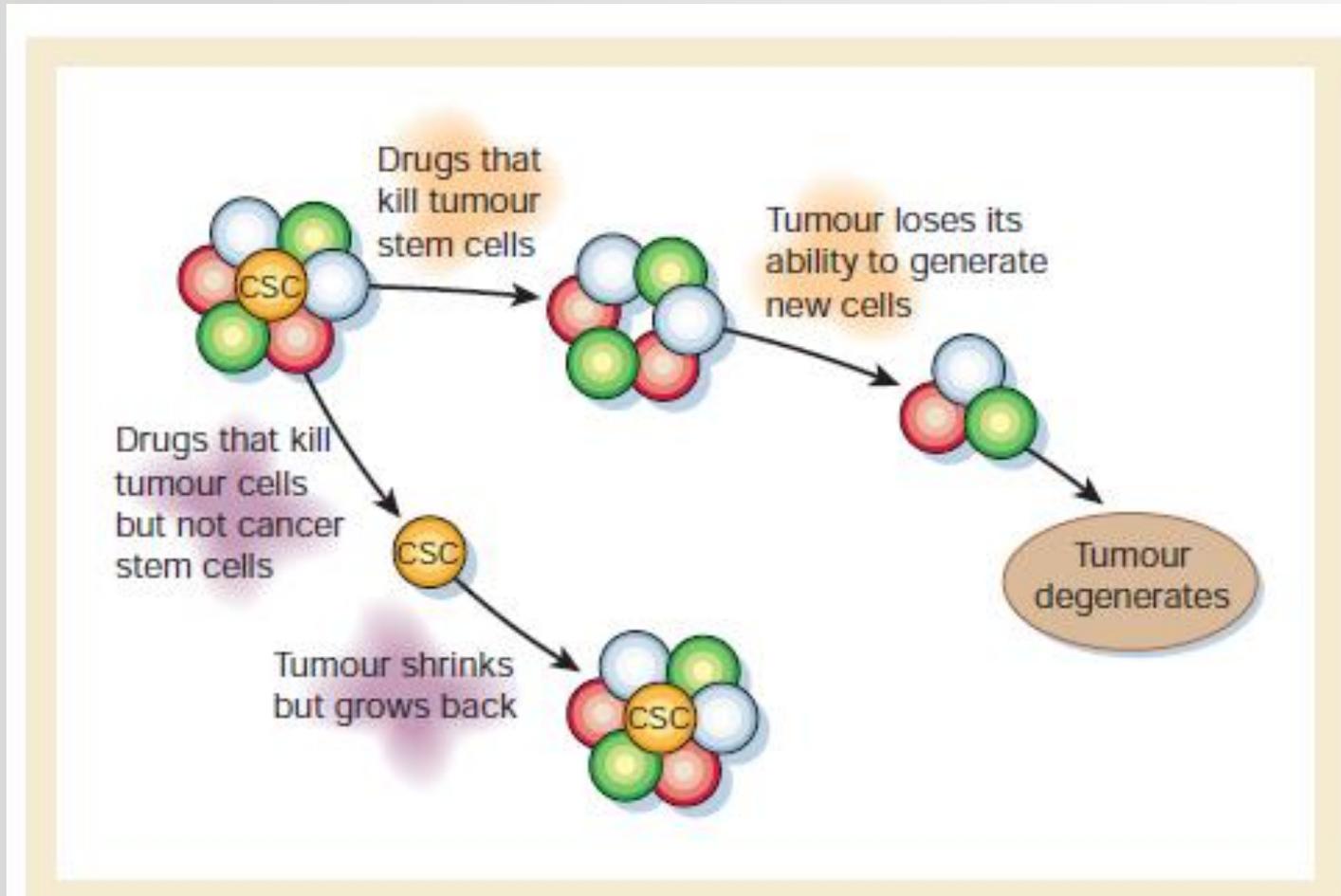
la resistencia a las drogas o
toxinas mediada por los
transportadores ABC

activa vía de reparación de
ADN

resistencia a la apoptosis

Acciones terapéuticas contra el cáncer

Es importante profundizar el estudio en las células madre tumorales ya que estas células son las que evaden las terapias a diferencia de las tumorales comunes.



Marcadores de células madre cancerígenas

TABLE 1 | Cell surface markers of cancer stem cells.

CSC marker(s)	Cancer type
CD44 ⁺	Head and neck, gastric, lung
CD44 ⁺ CD24 ⁺	Head and neck
CD44 ⁺ CD24 ⁻	Breast
CD44 ⁺ CD24 ⁺ ESA ⁺	Pancreatic
CD44v3 ^{high} ALDH1	Head and neck
CD44 ⁺ $\alpha_2\beta_1$ ^{high} CD133 ⁺	Prostate
CD44 ⁺ EpCAM ^{high}	Colorectal
CD44 ⁺ CK5 ⁺ CK20 ⁻	Bladder
CD44 ⁺ CD117 ⁺	Ovarian
CD44 ⁺ CD90 ⁺	Lung, liver
CD34 ⁺ CD38 ⁻	Acute myeloid leukemia, acute lymphoid leukemia
CD133	Brain, colon, ovary, lung, melanoma
ABC5 ⁺	Melanoma

¿Cuál es el posible mecanismo por el que las células madre normales se transforman en células madre cancerígenas?

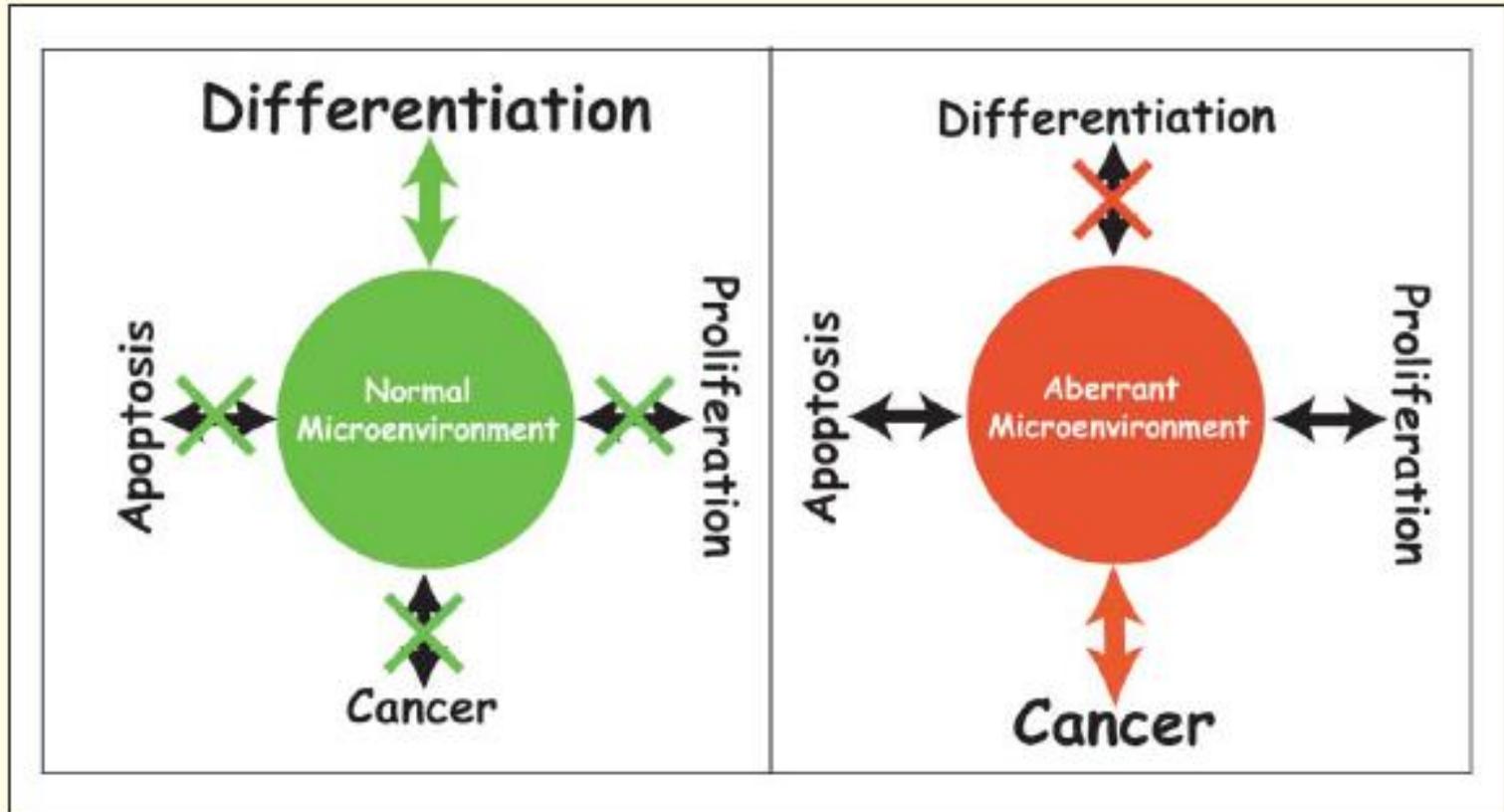
Hipótesis propuestas:

- ✓ Pérdida de regulación por el microambiente.
- ✓ Pérdida de la división asimétrica.
- ✓ Fusión celular.
- ✓ Transferencia genética horizontal.

Método

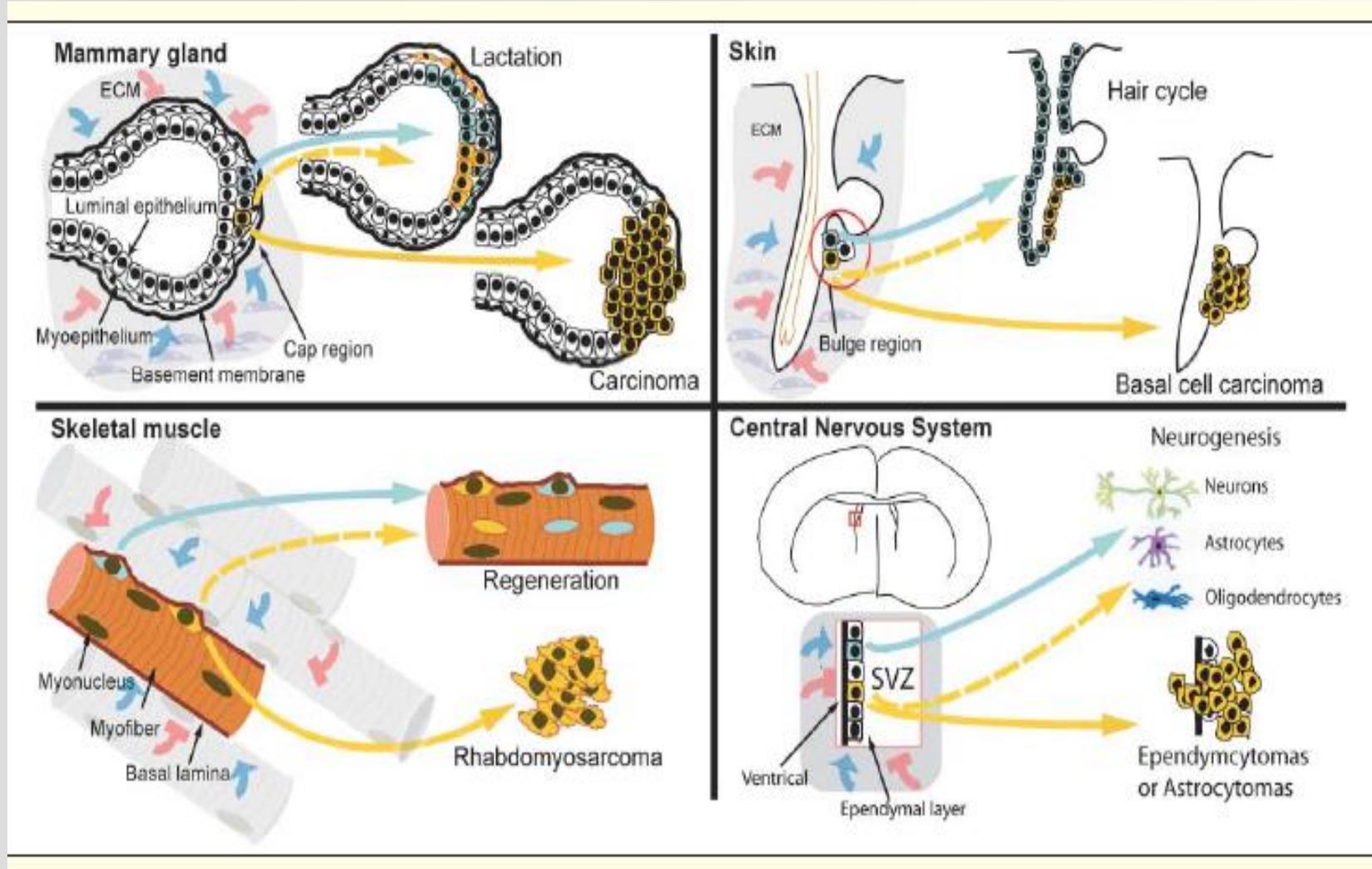
Búsqueda bibliográfica en Google Académico, sin restricción de fecha ni de idioma.

Pérdida de regulación por el microambiente (regula ciclo celular)



Bissell & LaBarge (2005) Context, tissue plasticity, and cancer: Are tumor stem cells also regulated by the microenvironment? CANCER CELL : VOL. 7.

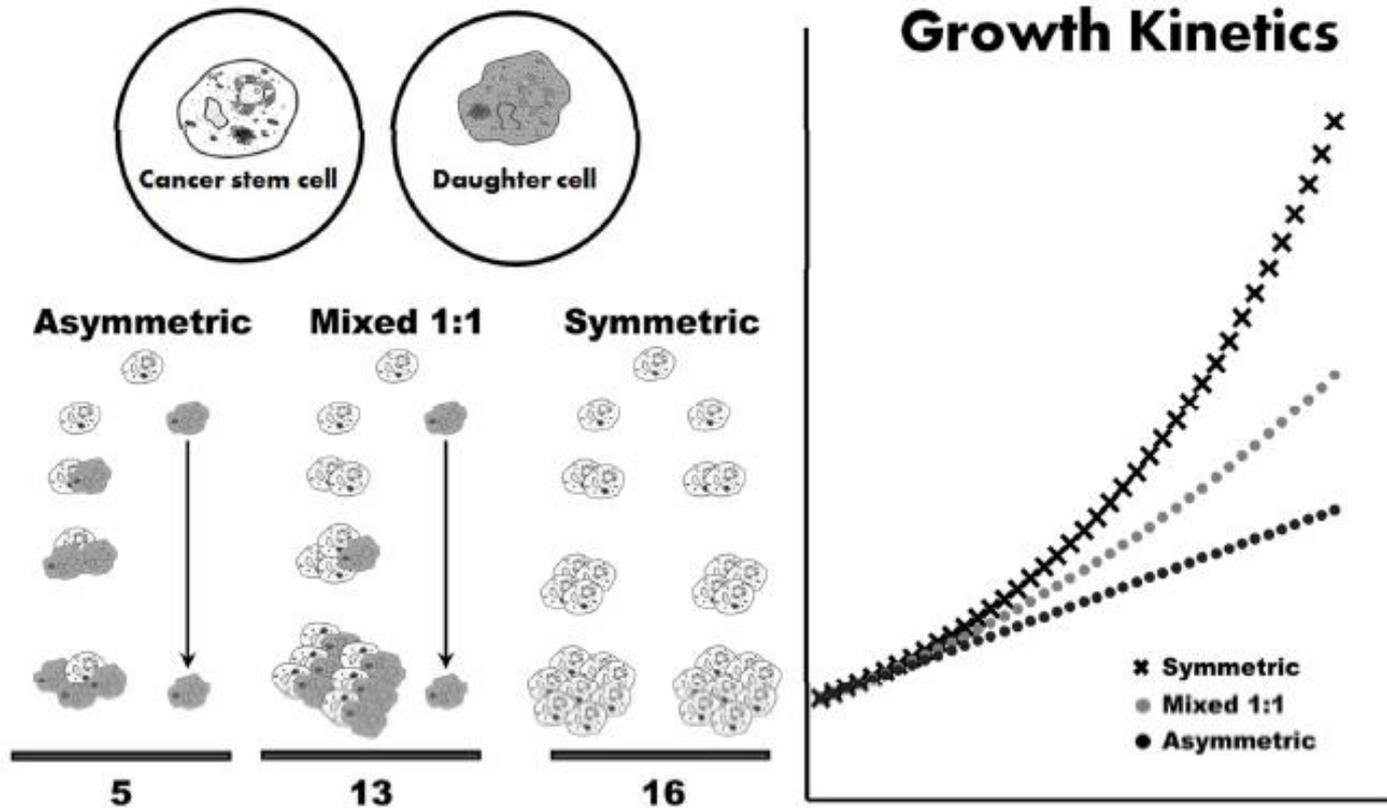
Pérdida de regulación por el microambiente



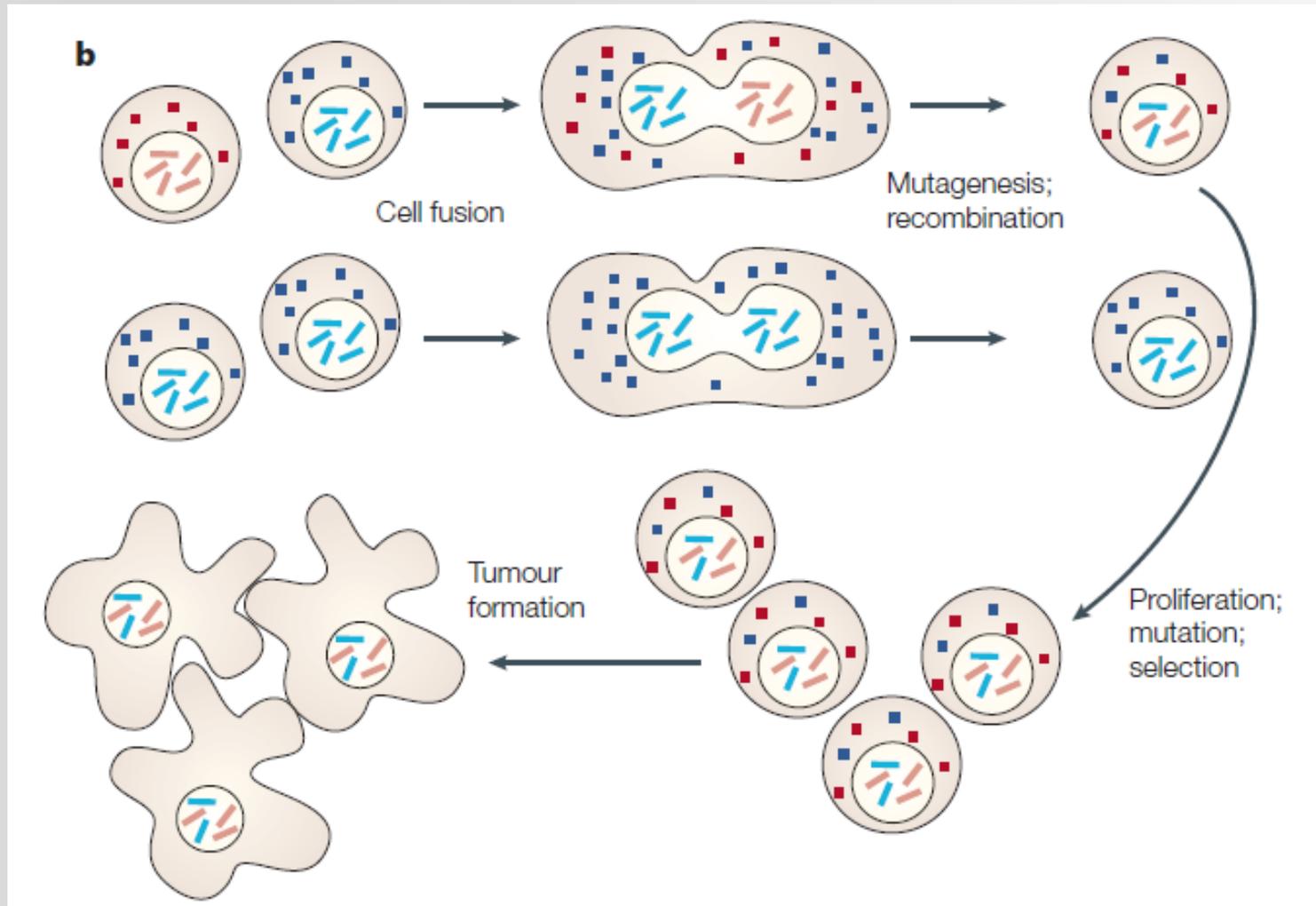
Bissell & LaBarge (2005) Context, tissue plasticity, and cancer: Are tumor stem cells also regulated by the microenvironment? *CANCER CELL* : VOL. 7

Pérdida de la división asimétrica

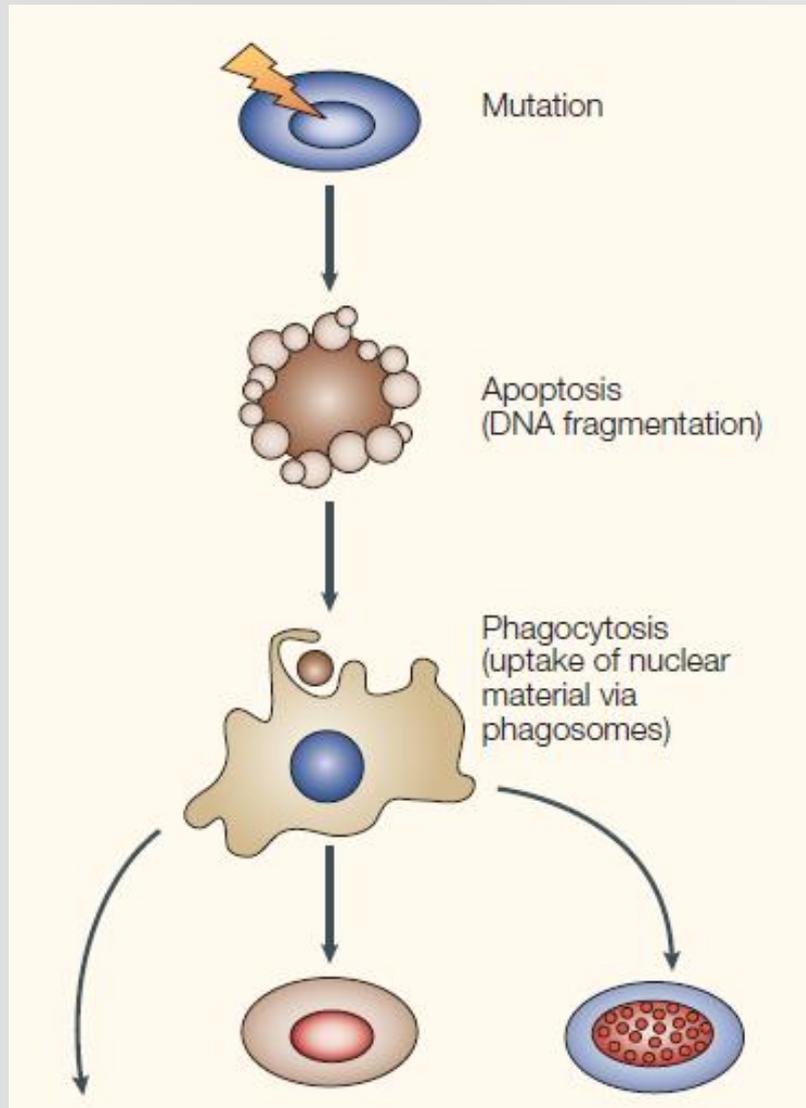
Rol de p53: importante en la regulación de la polaridad y la división celular asimétrica. La pérdida de la funcionalidad de p53 aumenta la tasa de división celular simétrica en CSCs. (Experimentos en *Drosophila melanogaster*)



Fusión celular



Transferencia genética horizontal



Células madre fagocitan restos celulares, lo cual podría conducir a la reprogramación nuclear.

Bjerkvig et al. (2005). The origin of the cancer stem cell: current controversies and new insights. *Nature Reviews*, Vol 5

Conclusiones

- La teoría del microambiente parece ser la que más explicaría la transformación de células madre a células madre tumorales.
- Es difícil explicar claramente el proceso de desarrollo tumoral desde que la célula madre normal se transforma en célula madre tumoral, hasta el tumor final.
- No encontramos diferencias genéticas claras entre células madre normales y células madre del cáncer.

Sugerencias

- Evaluar las alteraciones epigenéticas que causan la modificación del microambiente.
- Indagar en las vías que influyen en la pérdida de la regulación de la división asimétrica para causar un aumento en la proliferación celular.
- En mecanismo de fusión celular y la transferencia horizontal ver qué tipo de aberraciones cromosómicas se producen para que estas células madre se transformen en tumorales.
- El diseño de nuevas terapias y obtener drogas dirigidas contra las poblaciones minoritarias que representan los tumores más agresivos, será decisivo para mejorar nuestros arsenales contra esta enfermedad, y quizá lograr su curación definitiva.

Bibliografía

- Arvelo F., Cotte C., Sojo F. 2014. Células madre y cáncer. Invest Clin 55(4): Pág 371–391.
- Bosch Barrera J., López-Picazo González J.M., García-Foncillas López J., Prósper Cardoso F. 2007. Células madre y cáncer: dilucidando el origen de células madre tumorales. Rev Med Univ Navarra Vol 51, Nº 2. Pág 14-17.
- De Lara Janz F., Cruz Rico G. Células madre mesenquimales y su relación con el cáncer de pulmón. 2015. Revista americana de medicina respiratoria. Pág 216-224.
- González Silva A. 2009. Células madre del cáncer. Monografía XXVII: Células Madre y Terapia regenerativa. Capítulo 6. Pág 169-196.
- Panaccione A. Zhang Y., Ryan M., Moskaluk C. A., Anderson K. S., Wendell G., Yarbrough W. G., Ivanov S.V. 2017 .MYB fusions and CD markers as tools for authentication and purification of cancer stem cells from salivary adenoid cystic carcinoma.
- Pardal R., Clarke M. F., Morrison S. J. 2003. Applying the principles of stem-cell biology to cancer. Nat Rev Cancer. 3(12) Pág 895-902.
- Polyak K., Hahn W.C. 2006. Roots and stems: stem cells in cancer. Nat Med Nº 12. Pág 296-300.
- Tejedor Gascón S., Farrás Rivera R., Sirera Pérez R. 2014. Caracterización de células madre tumorales procedentes de cáncer de pulmón no microcítico. (Tesis de grado). Universidad politécnica de Valencia. España.
- Vogelstein B., Kinzler W. K. 2004. Cancer genes and the pathways they control. Historical perspective. Nat Med Vol 10, Nº 8.