

## Célula madre tumoral... ¿No hay más que una?.

Belén G. Sánchez<sup>a</sup>, José M. Mora-Rodríguez<sup>b</sup>, Inés Díaz-Laviada<sup>c</sup>

Universidad de Alcalá. Departamento de Biología de Sistemas. 28871, Alcalá de Henares, Madrid, España.

a. belen.sanchezg@edu.uah.es b. josem.mora@uah.es c. ines.diazlaviada@uah.es

**Palabras clave:** célula madre, cáncer, cáncer de próstata, AMPK

### Resumen

Todos hemos oído hablar de las células madre y sus aplicaciones, pero no de las células madre tumorales. Estas son capaces de generar tumores y mantenerlos. Son "auténticas madres" del cáncer.

**Cita:** Sánchez, Belén G.; Mora-Rodríguez, José M.; Díaz-Laviada, Inés (2021) Célula madre tumoral... ¿No hay más que una?. *dianas* 10 (2): e202109rev01. ISSN 1886-8746 (electronic) [journal.dianas.e202109rev01](http://www3.uah.es/dianas?e202109rev01) <http://www3.uah.es/dianas?e202109rev01>. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

**Copyright:** © Sánchez BG, Mora-Rodríguez JM, Díaz-Laviada I. Algunos derechos reservados. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

### ¿Qué caracteriza a estas células madre tumorales?

Como su propio nombre indica, estas células poseen todos los atributos de una buena madre. ¿A qué nos referimos con esto? En primer lugar, una madre, aunque sea tumoral, nunca priva a sus hijas de luchar por sus sueños. Por ello, estas células poseen marcadores de pluripotencia como Nanog, Oct4 y Sox2 que les permiten transformarse en cualquier tipo celular por muy distinto que sea al de partida. [1] Las células madre tumorales también poseen la enzima ALDH1A1, una proteína que las protege de los efectos tóxicos de los fármacos y de la muerte celular, y transportadores como ABCB1A encargados de expulsar los fármacos que entran en ellas y podrían dañarlas. [2] Esto hace que la presencia de células madre tumorales se considere uno de los mecanismos responsables de la resistencia a la quimioterapia.

Una madre no permite que sus hijos pasen hambre, una célula madre tumoral tampoco. Por ello, otra característica de estas células es la estimulación de la formación de vasos sanguíneos alrededor del tumor mediante la liberación de un factor denominado VEGF. [3] Con esto se aseguran de que al tumor no le faltan nutrientes para seguir creciendo.

Algunas proteínas de superficie como CD133 también son características de estas células, ya que promueven la división celular, la progresión tumoral y la formación de agregados celulares. [4] Por otro lado, las células madre tumorales pierden las uniones que hay entre ellas y pueden moverse por el torrente sanguíneo hasta otros órganos donde generarán nuevos tumores (metástasis). Esto se produce por la pérdida de proteínas de adhesión como E-cadherina. [5]

### ¿Dónde se han encontrado estas células madre tumorales?

Recientemente, estas células se han identificado en varios tipos de tumores: cáncer de mama, de pulmón, de hígado, de riñón, melanoma, leucemia y cáncer de próstata. Este último es el cáncer más diagnosticado en los hombres y supone la segunda causa de muerte por cáncer en los países desarrollados. [6] ¿Por qué nos centramos en el cáncer de próstata? Porque la retirada prolongada de andrógenos, como la testosterona, uno de los tratamientos más comunes, puede inducir un fuerte estado de resistencia. En el último año, nuestro grupo de investigación ha descubierto que esto enciende el interruptor para la transformación de células tumorales en células madre tumorales. [5] La presencia de estas células conduce a estadios más agresivos de la enfermedad y contribuye a la generación de resistencia a los tratamientos actuales.

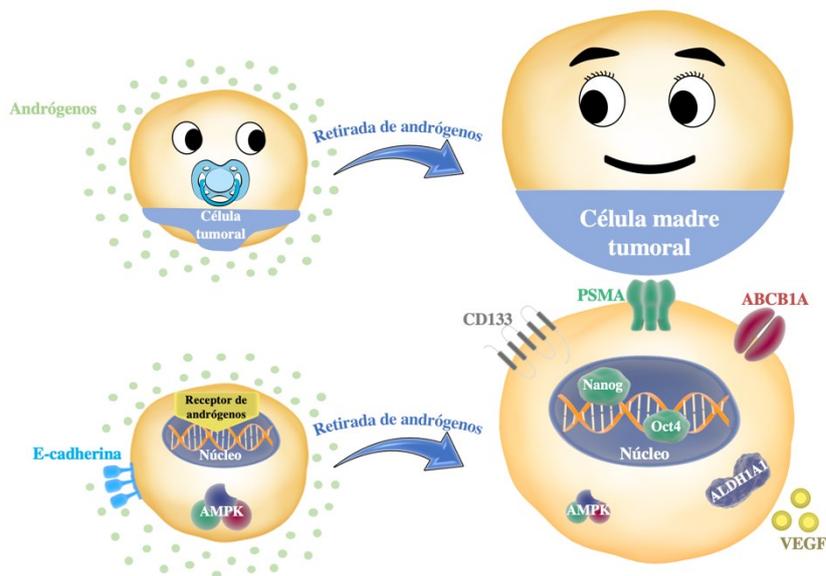
La mayoría de las terapias anticancerígenas actuales están dirigidas a las células tumorales que proliferan rápidamente pero no afectan a la pequeña población de células madre tumorales capaz de sobrevivir en un ambiente sin andrógenos. De esta forma, ese pequeño grupo de células supervivientes podría dar a luz a nuevos tumores y producir recaídas de la enfermedad. [2]

### ¿Qué tienen de especial las células madre tumorales de la próstata?

Estas células poseen todas las características que hemos comentado anteriormente y algunas otras que las hacen especiales, pues toda madre cambia para adaptarse a las necesidades de sus hijos (**Fig. 1**). En estas células disminuye la expresión del receptor de andrógenos lo que las hace capaces de vivir en ambientes

hostiles y a su vez aumenta la expresión de proteínas que avisan de su agresividad, como PSMA, advirtiendo así de lo que son capaces de hacer si no ponemos remedio antes. [5]

Otro de los grandes descubrimientos es que estas células madre tumorales de la próstata también tienen diferencias con las células tumorales a nivel metabólico. ¿Qué es esto del metabolismo? Pues es el conjunto de reacciones químicas que tienen lugar en las células para obtener la energía que necesitan para seguir viviendo. Nuestro grupo ha demostrado que las células madre tumorales de la próstata sufren una disminución de la proteína que actúa como sensor energético de la célula, es decir; de la proteína que reconoce la energía que tiene la célula y actúa en consecuencia. [5] Este sensor es la proteína quinasa activada por AMP o más conocida como AMPK. La disminución de AMPK no es un hecho aislado sino que parece un elemento clave en la adquisición de características de células madre tumorales, es decir; en el despertar del instinto materno de la célula tumoral.



**Figura 1.-** Transformación de las células tumorales de próstata en células madre tumorales por retirada de andrógenos. [5]

## ¿Cómo podemos hacerle frente a estas células madre tumorales?

Enfrentarse a ellas no parece tarea fácil pero, por muy fuertes que parezcan, toda madre esconde algún punto débil. Como hemos comentado, una de las características especiales de estas células madre de próstata es la disminución de AMPK. En nuestro grupo de investigación nos hemos planteado qué ocurriría si se activa esta proteína o se aumenta su expresión. Sorprendentemente, la activación pero, sobre todo el aumento de la expresión de AMPK, sensibiliza las células madre tumorales a los fármacos, es decir; las vuelve a hacer débiles ante la acción de quimioterápicos a los que antes eran resistentes. [5] Además, este hecho también atenúa algunas de las características de las células madre tumorales que hemos comentado: disminuye la liberación de VEGF evitando la formación de vasos sanguíneos alrededor del tumor, aumenta la expresión de E-cadherina evitando la metástasis, disminuye la expresión de los marcadores de pluripotencia impidiendo que las células tumorales se conviertan en otros tipos celulares, disminuye la expresión de ALDH1A1 y ABCB1A recuperándose la sensibilidad a los fármacos, etc. [5]

Este hallazgo señala que los tratamientos dirigidos a AMPK podrían ser una estrategia prometedora para revertir la resistencia a los medicamentos ya que son capaces de acabar con la población de células madre tumorales que dan vida al cáncer. Así, el resto de células cancerosas se podrían eliminar y finalmente se detendría el crecimiento y la expansión del tumor.

Nunca olvidemos que madre solo hay una, pero como las células madre tumorales... ninguna.

## Bibliografía

1. Liu, A., Yu, X. & Liu, S. Pluripotency transcription factors and cancer stem cells: small genes make a big difference. *Chin J Cancer*. 2013; 32(9): 483-487.
2. Sui, X., Cai, J., Li, H., He, C., Zhou, C., Dong, Y., Chen, L., Zhang, B., Wang, Y., Zhang, Y., Qiu, Y., Zhang, Y., Zhao, Y., Huang, Y., Shen, Y., Wu, H., Xiao, J., Mason, C., Zhu, Q. & Han, S. p53-dependent CD51 expression contributes to characteristics of cancer stem cells in prostate cancer. *Cell Death Dis*. 2018; 9(5):523.
3. Liu, K., Hao, M., Ouyang, Y., Zheng, J., & Chen, D. CD133+ cancer stem cells promoted by VEGF accelerate the recurrence of hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2017; 7, 41499.

4. Kanwal, R., Shukla, S. & Walker, E., Gupta, S. Acquisition of tumorigenic potential and therapeutic resistance in CD133+ subpopulation of prostate cancer cells exhibiting stem-cell like characteristics. *Cancer Lett.* 2018; 430: 25-33.
5. Sánchez, B.G., Bort, A., Vara-Ciruelos, D. & Díaz-Laviada, I. Androgen deprivation induces reprogramming of prostate cancer cells to stem-like cells. *Cells.* 2020; 9(6): E1441.
6. Siegel R.L., Miller K.D., & Jemal, A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70(1):7-30.