

Biomedicina

Investigación

El conocimiento sobre el cáncer ha avanzado enormemente en los últimos años. Sin embargo, todavía queda por desvelar mucho sobre su origen molecular. Aunque se sabe que las células tumorales se dividen sin control e invaden el organismo, un nuevo enfoque se impone: en realidad, las células tumorales son células madre convertidas en “delincuentes”, tal como afirma Masagué, que se reproducen sin control y silencian todas las señales que las llaman al orden.

Células madre fuera de la ley biológica

MONICA L. FERRADO

Cada día mueren y nacen millones de células en nuestro cuerpo. Las células madre son las encargadas de esta renovación. Se dividen al ritmo justo y necesario para crear alguno de los 200 tipos de células especializadas que forman los distintos órganos. Albergan la llave de la vida, aunque también tienen capacidad para convertirse en delincuentes. Los científicos están trabajando para desenmascarar a las células madre malignas, que tienen propiedades similares a las células madre encargadas del mantenimiento de nuestro organismo, renovando sus tejidos. Las malignas se dividen de forma incontrolada y su objetivo es alimentar el tumor cancerígeno. Los investigadores creen que en el corazón de cada tumor hay un grupo de ellas.

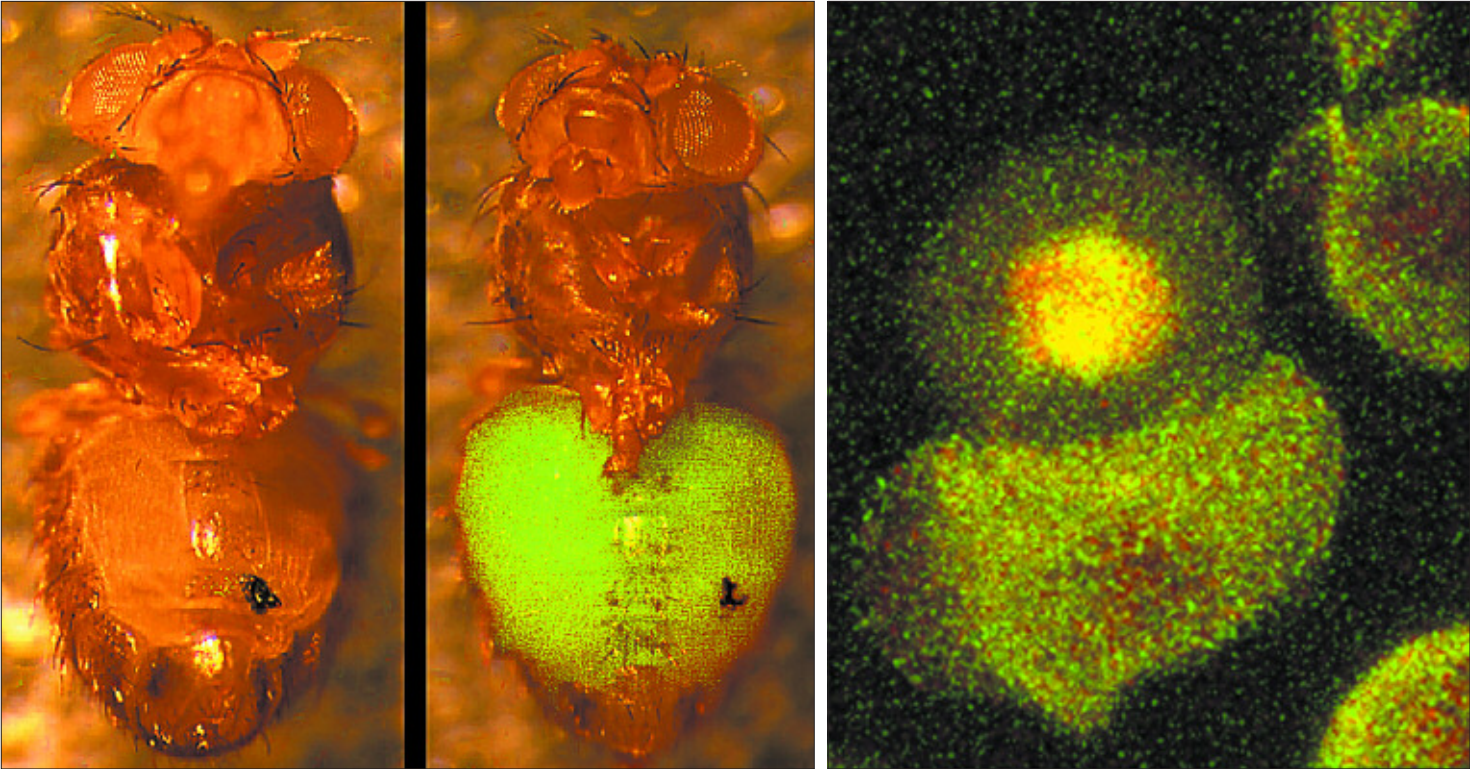
“Suponen entre el 1% y el 3% del tumor”, afirma Joan Massagué, director del programa de genética del Cáncer en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York y director del Laboratorio de Metástasis del Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRB). “Son el núcleo duro de delincuentes que mantienen el tumor en marcha a base de dividirse y generar la masa de células del tumor”.

¿Qué diferencias hay entre una célula madre buena y una mala? “Cuando una célula madre normal se divide da lugar a una célula hija especializada en algún tipo de tejido que al cabo de un tiempo morirá”, explica Cayetano González, director del laboratorio de división celular del IRB. “Sin embargo, la célula madre tumoral, en vez de dar lugar a células diferenciadas, produce con frecuencia otras células madre que no mueren y que alimentan el tumor”.

En el corazón del tumor

¿Y cómo una célula madre puede transformarse igual que lo haría Dr. Jeckyll en Mr. Hide? Hay diversas teorías. Por un lado, se cree que se trata de células madre que sufren una reprogramación. Por otro, que su origen también podrían ser células ya especializadas que por algún mecanismo logran adquirir propiedades de células madre. Ambas posibilidades son factibles. “Seguramente es diferente para cada tipo de cáncer”, afirma Massagué. Por el momento, los investigadores han podido confirmar la presencia de células madre tumorales en cuatro tipos de cáncer: el de mama, el de pulmón, el de colon y la leucemia.

Juan Carlos Izpisúa, director del Instituto Salk de California y del Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona (CMRB) trabaja en medicina regenerativa. En el laboratorio ha logrado que células madre embrionarias se conviertan en células cardíacas. También ha estado trabajando en el proceso inverso: lograr que células diferenciadas se conviertan en células madre. Sus resultados le llevan a afirmar que su trabajo y el de los especialistas en cáncer está cada vez más cerca. “Entre los cuatro genes que utilizamos para reprogramar una célula adulta y convertirla



Para conocer con precisión el proceso de división de las células madre tumorales se está investigando con *drosófila*, la mosca de la fruta. En la primera fotografía, la *drosófila* está sana. En la segunda, el equipo de investigación de Cayetano González, en el Laboratorio de División Celular del IRB, ha inducido el desarrollo de un tumor utilizando células madre tumorales. En la tercera fotografía se puede ver una de las células madre tumorales dividiéndose. La célula madre tumoral se comporta de forma diferente de la célula madre normal porque en vez de dar lugar a células diferenciadas, con frecuencia produce otras células madre, que no mueren y alimentan el tumor.

en una célula madre se encuentra un oncogen, el CRMYC, lo que demuestra que este proceso de conversión es posible”. Este gen regula las funciones de otros genes en el proceso de división, por lo que si sufre alguna mutación puede acabar originando la división incontrolada de las células y, por lo tanto, tumores malignos.

Massagué sostiene que las células madre son las más peligrosas en el caso de padecer mutaciones genéticas, ya que “son las que tienen un potencial más prolongado de generaciones y generaciones de células hijas”. Otro argumento apoya la idea de que las células madre se reprograman para convertirse en tumorales: “De hecho, los cánceres más frecuentes se dan en los tejidos con una renovación más rápida, como la sangre o la piel, lo que indica que cuantas más veces te divides, más riesgo hay de que ocurra algo inapropiado”, afirma Izpisúa.

Sin embargo, este comportamiento no depende sólo de mutaciones genéticas, sino también de las señales que la célula recibe de su entorno, de otras células, para posicionarse. “Para que la célula madre funcione normalmente, necesita una serie de señales que recibe de las células vecinas. Eso requiere una orquestación muy compleja de mecanismos de señalización celular que, si se alteran, pueden dar lugar a este tipo de situaciones”, explica González. “Estos mecanismos hacen que la célula madre se divida poco y sólo cuando es necesario”.

La célula madre tumoral consigue desregular estos mecanismos de control. En el caso del cáncer de colon, que ha estudiado Eduard Batlle, investigador del IRB, las células madre tumorales dejan de hacer ca-

Las células madre tumorales suponen entre el 1% y el 3% de la masa total del tumor

Este nuevo enfoque sobre el cáncer explicará por qué algunos tumores se regeneran

Para saber más

- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center: <http://www.mskcc.org/mskcc/html/15422.cfm>
- Laboratorio de División Celular del Instituto de Investigación Biomédica (IRB): <http://www.pcb.ub.es/divisioncelular/>
- Whitehead Institute (Massachusetts Institute of Technology): <http://web.mit.edu/newsoffice/2007/breast-cancer-0813.html>
- Toronto General Research Institute: <http://www.uhnresearch.ca/researchers/profile.php?lookup=1468>

so al grupo de genes que se encarga de controlar la posición de las células en el tejido. Los tumores benignos no invaden otros tejidos porque sus células tienen una serie de proteínas que funcionan como receptores que utilizan para “escuchar” las señales de estos genes, que serían como un semáforo que les prohíbe ir más allá. “En el benigno, las células madre respetan el semáforo, pero en el maligno, las células madre tumorales aprenden a no escuchar, silenciando esas proteínas porque no les interesan para sus fines”, afirma Batlle.

La clave de la inmortalidad

Las células madre malignas también se convierten en inmortales porque logran modificar sus telómeros, las estructuras que protegen el material genético de la célula como si se tratase del plástico que protege los cordones de los zapatos. Con los años, los telómeros se van acortando. “Las células madre van perdiendo telómeros con el envejecimiento, hasta llegar a morir. Sin embargo, las células madre tumorales activan telomerasa, una enzima que es capaz de mantener los telómeros, y con ello se vuelven inmortales”, explica María Blasco, investigadora del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO).

Este nuevo enfoque sobre el cáncer también permitirá explicar por qué algunos tumores se regeneran y, por lo tanto, abordar de forma más efectiva la metástasis y nuevas dianas terapéuticas. “El cirujano extirpa el tumor inicial y, a continuación, la quimioterapia y la radioterapia están destinadas a eliminar lo que él no ha podido ver por tratarse de células microscópicas que pueden estar esparcidas por el organismo”, explica Masagué. Es probable que ese remanente sean células madre tumorales.

“Por ser la proporción minoritaria del tumor, no son el objetivo de los fármacos que se aplican hoy, y sospechamos que son precisamente las células residuales que intervienen en la metástasis. Es necesario identificar fármacos que vayan a por esas células, porque así desproveeremos al tumor de la raíz que lo mantiene en marcha”, afirma Massagué. “Algunos quizás ya lo hacen, y eso explicaría por qué hay tratamientos que tienen éxito y otros que no”.

La idea que las células tumorales tienen propiedades similares a las células madre no es nueva. En 1997 John Dick, de la Universidad de Toronto, identificó por primera vez células madre tumorales en algunos tipos de leucemia. En 2003, se identificaron las del cáncer de mama.