

Heriberto Abraham Valencia González, Graciela Ruiz Ramírez y Alejandro García Carrancá

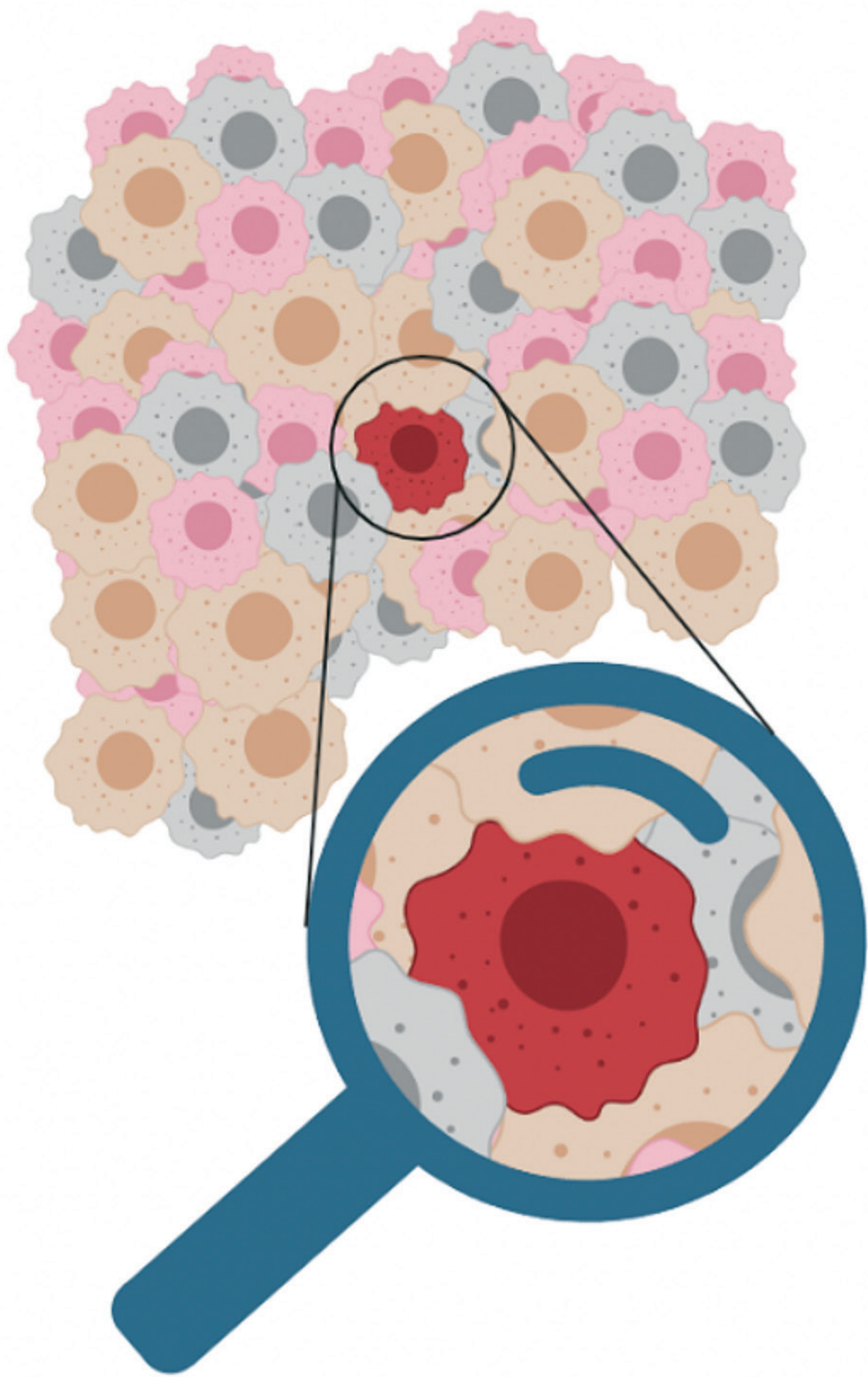


# Las células troncales y el cáncer

Entre el conjunto de células que conforman los tumores se encuentran las células troncales cancerosas, las cuales son capaces de sobrevivir después del tratamiento con quimioterapia y radiación. A este tipo de células se les atribuyen la recurrencia y progresión tumoral de diferentes tipos de cáncer. En este artículo abordamos aspectos básicos y terapias recientes contra las células troncales cancerosas.

**E**l cáncer es una enfermedad multifactorial que se caracteriza por el desarrollo de células malignas que proliferan sin control en alguna parte del cuerpo y, además, son capaces de diseminarse hacia otros tejidos y órganos lejanos, lo que puede provocar la muerte en el largo plazo. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer se encuentra entre las principales causas de muerte en el mundo; en 2018 se contaron 9.6 millones de fallecimientos y en 2020 sumaron 10 millones. Los tipos de cáncer más frecuentes fueron de pulmón, hígado, colorrectal, gástrico y de mama. La situación no es distinta para el caso de México, pues el cáncer ocupa el tercer lugar entre las enfermedades que causan la muerte; de cada 100 fallecimientos registrados en 2020, 14 fueron a causa del cáncer. Entre los más frecuentes están el de pulmón y colorrectal, pero también el de próstata y riñón en hombres, así como el de mama y cervicouterino en mujeres.

Para el control integral del cáncer se emplean estrategias que incluyen la prevención y la detección oportuna, así como el diagnóstico y los tratamientos correctos; sin embargo, muchos de los casos se detectan en etapas avanzadas. Una vez que el cáncer se ha propagado, la respuesta al tratamiento, la calidad de vida de los pacientes, así como su sobrevivencia no son buenas, por lo que es importante identificar qué factores lo originan y cuáles permiten que la enfermedad se desarrolle y progrese hacia la muerte. Muchos grupos de investigación han propuesto que una subpoblación de células con características particulares, que forman parte del tumor, son las que inician el crecimiento maligno y, además, pueden ser las que viajan hacia otros tejidos u órganos para diseminar el cáncer (metástasis).



Las células de esta subpoblación se denominan células troncales o, de manera específica, células troncales cancerosas.

### Las células troncales y el cáncer

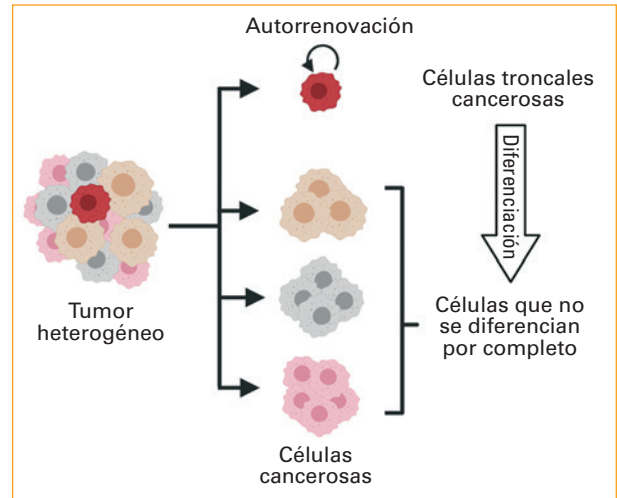
Las células troncales son un tipo de células inmaduras que tienen la capacidad de generar, dependiendo de su naturaleza, los diversos tipos de células que conforman nuestro cuerpo. Es posible identificarlas durante las etapas tempranas del desarrollo embrionario, cuando son abundantes y dan origen a los órganos y tejidos. Para que se generen los diversos tipos de células, las células troncales tienen que diferenciarse, lo que significa que desde que están inmaduras se empiezan a especializar en funciones muy específicas, como las que sólo se llevan a cabo en el corazón, el cerebro o la sangre, por mencionar algunas. Además, para mantener el número de células inmaduras, también se autorrenuevan; es decir, cuando se dividen, ambas células hijas —o al menos una— siguen siendo inmaduras y así mantienen la presencia de las células troncales. Por lo tanto, la **diferenciación** y la autorrenovación son dos características básicas para describir a las células troncales. Después del nacimiento, los órganos y tejidos conservan sus propias células troncales que sólo originan células de ese órgano o tejido en específico.

En un tejido sano, las células troncales controlan estrictamente el número de células que se generan; de esta manera, pueden mantener un equilibrio con el número de células que mueren. Pero cuando las células troncales pierden esta habilidad de equilibrar el número de células nuevas, se forman tantas células que comienza el crecimiento de un tumor. En este caso, las células troncales ya no son normales, pues por diversas razones se han transformado a un tipo de células denominadas troncales tumorales o troncales cancerosas, las cuales ahora generan nuevas células que no logran especializarse en la función del tejido y se quedan en algún estadio del proceso de diferenciación. Esto hace que los tumores sean heterogéneos, es decir, que estén compuestos por diferentes subtipos de células, incluidas las células troncales cancerosas, con características y propieda-

**Diferenciación**  
Proceso mediante el cual una célula adquiere las cualidades de especialización del tipo de célula, tejido u órgano que conformará y sus funciones.

**Biomoléculas**  
Sustancias que cumplen funciones importantes para los seres vivos, por ejemplo, el ADN o las proteínas.

**Biomarcador**  
Una característica medible para indicar un estado biológico.



**Figura 1.** Los tumores están formados por diversos subtipos de células, como las células troncales y otras que se encuentran en algún punto del proceso de diferenciación y que no logran especializarse en la función específica del tejido u órgano al que pertenecen, lo que hace que los tumores sean heterogéneos en su composición. En un tejido sano, las células se diferencian y mantienen la proliferación bajo control, mientras que en el tejido maligno las células cancerosas no se diferencian por completo y proliferan sin control. (Creado en BioRender.com.)

des diferentes, como la de generar tumores (véase la Figura 1 y la Tabla 1).

### Identificación de células troncales en cáncer

Las células troncales pueden reconocerse mediante varias técnicas que identifican **biomoléculas** específicas, como son las proteínas celulares con diversas actividades que están presentes en este tipo de células y no en otras, lo cual las hace diferentes del resto de las células. Estas biomoléculas y sus funciones, además de ser identificadas, también pueden medirse o cuantificarse para ser utilizadas como señales o indicadores de una condición o estado biológico, ya sea maligno o si se encuentra sano, dependiendo de cómo responden a un tratamiento médico. A estos indicadores también se les denomina marcadores biológicos o **biomarcadores**.

Para las células troncales normales y cancerosas se han identificado biomarcadores en diversas zonas de la célula. Por ejemplo, en el núcleo se encuentran los factores transcripcionales Oct4, Sox2, Nanog, Klf4, entre otros, los cuales son proteínas que pueden unirse al ADN y controlar la producción de ARN para formar proteínas codificadas en genes es-

**Tabla 1.** Clasificación de las células troncales por su origen y por su potencial\* para generar diversos tipos de células.

Células troncales	Por su origen	Por su potencial	Tipo de células a las que dan origen
Normales	Embrionarias	Totipotenciales	Células del embrión y tejido extraembrionario
		Pluripotenciales	Todas las células que forman al embrión
	Adultas	Multipotenciales	Un número limitado de tipos celulares, como células de la sangre o del sistema nervioso
		Unipotenciales	Un sólo tipo de células
Cancerosas	De células germinales o embrionarias	Multipotenciales	Carcinomas de células germinales en gónadas
	Adultas	Unipotenciales	Células sin completa diferenciación de un sólo tipo de células

\* El potencial o el grado de potencialidad de una célula troncal es la habilidad de poder generar un mayor o menor número de tipos de células.

pecíficos. En otro sitio de la célula, como el citoplasma, la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH) se encarga de hacer modificaciones químicas a las sustancias que son tóxicas para la célula y, así, las puede eliminar con facilidad. Asimismo, en la membrana celular es posible identificar proteínas que se encargan de transportar, ya sea hacia el interior o exterior de la célula, una variedad de compuestos, incluidos fármacos, iones, vitaminas, así como otras sustancias químicas. También hay proteínas de membrana que funcionan como receptores celulares que transmiten señales químicas desde el exterior hacia el interior. La presencia o ausencia de una o más proteínas, o de sus funciones, permite distinguir entre los tipos de células, además de determinar su condición de troncales o diferenciadas.

Ahora bien, una estrategia para detectar a las células troncales cancerosas consiste en identificar unas proteínas de membrana conocidas como marcadores de superficie. Entre estos marcadores destacan los clústeres de diferenciación (CD), por ejemplo, CD24, CD44, CD49f, CD90, CD133; otros son la anexina II, el antígeno específico del estadio embrionario y la molécula de adhesión de células epiteliales, por mencionar algunos. Con estos marcadores, solos o en combinación, se han identificado células troncales cancerosas. Si está presente el marcador CD133, es posible identificar células troncales de cáncer de cerebro; con la combinación de CD44 y CD24 se detectan células troncales de cáncer de mama; asimismo, la presencia simultánea de CD49f

y anexina II, junto con una alta actividad de ALDH, es señal de células troncales de cáncer cervicouterino. Gracias a esta herramienta es posible desarrollar estrategias para aislar a estas subpoblaciones, obtenerlas en gran número por medio de cultivo y, entonces, poder estudiarlas.

### Las células troncales cancerosas son tumorigénicas

Una característica de las células troncales cancerosas es la tumorigenicidad, esto es, la capacidad de generar un tumor. Si se somete el tumor a un tratamiento para eliminarlo, podríamos decir que con eso se terminaría el cáncer; sin embargo, muchas veces el tumor vuelve a formarse y la enfermedad progresa y se disemina a otros sitios del cuerpo. Muchos factores pueden influir para que una célula adquiera la capacidad de generar nuevos tumores, lo cual incluye el propio microambiente tumoral.

En 1992, el doctor John Dick proponía un modelo, llamado estocástico, para explicar que todas las células del tumor podrían ser influenciadas por señales o factores del microambiente tumoral para adquirir la capacidad tumorigénica. No obstante, estos factores son variables e impredecibles, lo que dificulta distinguir y separar las subpoblaciones celulares específicas. Otro modelo propuesto por el doctor John Dick, llamado modelo jerárquico, establece una jerarquía entre toda la heterogeneidad celular del tumor para solamente identificar las células troncales cancerosas, las cuales tendrían mayor jerarquía

**Eventos farmacocinéticos**  
 Cada etapa que transcurre tras la administración de un medicamento, es decir: absorción, distribución, metabolismo y eliminación.

que el resto de las células, pues son las únicas que podrían generar nuevos tumores. Esto lo demostró mediante experimentos con ratones y células de leucemia humana; además, concluyó que estas células troncales cancerosas son las que también dan origen a las células que componen al tumor (véase la Figura 2). Con esta premisa, el modelo jerárquico ha tomado relevancia para permitir el aislamiento de células troncales cancerosas de entre la población de células cancerosas en un tumor, para cultivarlas y así poder estudiarlas con mayor detalle.

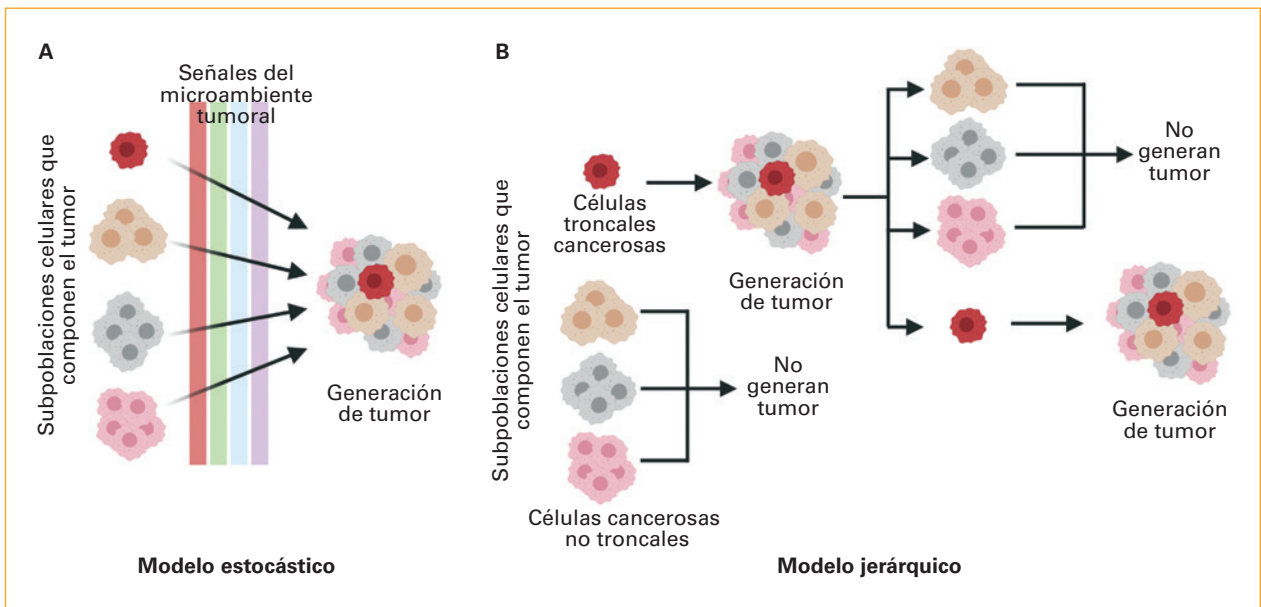
■ **Las células troncales cancerosas son menos sensibles a los tratamientos**

A pesar de los importantes avances de la medicina para el tratamiento de diversos tipos de cáncer, aún no ha sido posible establecer una estrategia que ayude a curarlo, por lo que se tienen altas cifras de recurrencia de la enfermedad. Se ha propuesto que incluso después de la quimioterapia o la radiación, los tumores no son eliminados en su totalidad debido a que las células tumorales pueden no ser afectadas por el tratamiento convencional. En la actualidad éste es uno de los principales problemas para el control efectivo de algunos tipos de tumores.

Aunque cada vez se comprende mejor cómo las células evaden, reparan o resisten a los daños causados por el tratamiento, el fenómeno de resistencia puede deberse a la combinación de varios mecanismos, más que a la acción individual de uno en particular. La falta de respuesta a la quimioterapia está relacionada con diversos factores que dependen tanto del paciente como de **eventos farmacocinéticos**, el tipo de tumor y su ubicación en sitios inaccesibles para el fármaco, así como factores que dependen de la biología de la célula, como la resistencia celular a los fármacos. Esto último constituye el obstáculo más importante para un tratamiento exitoso.

Esquivar los efectos de los fármacos es una propiedad también atribuida a las células troncales cancerosas, las cuales persisten en el sitio donde se ubicaba el tumor eliminado por el tratamiento. Esta pequeña subpoblación puede de nuevo dar origen al tumor, el cual estará conformado por células que ahora incluso serían resistentes al tratamiento previo y, por ello, ser la causa de metástasis después de la terapia. Una estrategia dirigida a las células troncales cancerosas aseguraría su erradicación y facilitaría la eliminación del resto de la población tumoral (véase la Figura 3).

Las maneras como las células troncales cancerosas se protegen de los daños causados por la terapia pue-



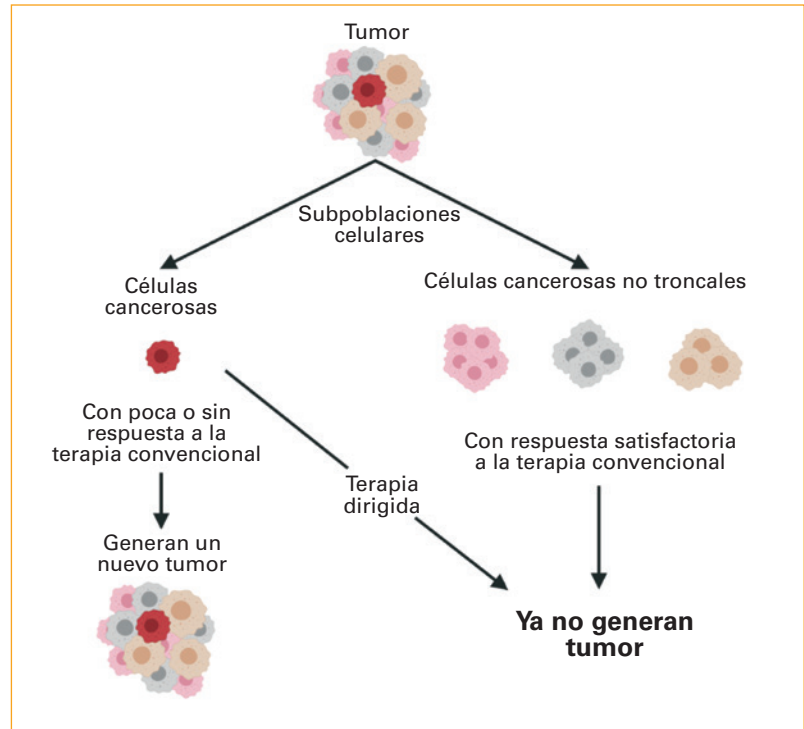
**Figura 2.** Modelos de tumorigenicidad: a) según el modelo estocástico, todas las células tienen la misma capacidad de formar un nuevo tumor; b) conforme al modelo jerárquico, las células troncales cancerosas ocupan el nivel más alto y son las únicas capaces de generar un nuevo tumor. (Creado en BioRender.com.)

den dividirse en dos grupos: una es por mecanismos directos y otra es por mecanismos indirectos. Entre los mecanismos directos se encuentran la presencia de una gran cantidad de proteínas de membrana denominadas transportadores ABC de fármacos, una maquinaria eficiente de reparación del ADN y una escasa proliferación. Cuando un fármaco ataca la célula troncal cancerosa, ésta responde expulsando al fármaco por medio de los transportadores ABC, y así evita el daño; no obstante, si el fármaco logró afectar algunos componentes celulares, como el ADN, la célula responderá activando una señal de daño y reclutará la maquinaria de reparación correspondiente. La escasa proliferación se vuelve una ventaja debido a que la mayoría de los fármacos se dirige a las células que proliferan continuamente.

Por otra parte, los mecanismos indirectos consisten en condiciones presentes alrededor del tumor, en el llamado microambiente. Entre las condiciones puede encontrarse un ambiente bajo en oxígeno y nutrientes, lo que estimula la formación de vasos sanguíneos que permiten alimentar a las células del tumor para que pueda crecer más. Un proceso singular que también se lleva a cabo en el microambiente se denomina transición epitelio-mesénquima, mediante el cual una célula que inicialmente no posee las características de una célula troncal cancerosa las adquiere a partir de las señales del microambiente, lo que favorece el desarrollo de la metástasis y una menor sensibilidad al tratamiento.

### Terapias para sensibilizar a las células troncales cancerosas

Con base en investigaciones recientes se ha demostrado que las células troncales cancerosas poseen mecanismos para evitar la muerte después del tratamiento convencional contra el cáncer. Por ello, es necesario diseñar nuevas estrategias terapéuticas que tengan como propósito eliminar a estas células troncales cancerosas, o bien las puedan sensibilizar ante la terapia para erradicar el tumor. Si una sola de estas células sobrevive, podrá de nuevo formar el tumor, lo que se conoce como recurrencia tumoral.



**Figura 3.** Diseñar una terapia contra las células troncales cancerosas favorecería una mejor respuesta para eliminar los tumores, debido a que las células troncales cancerosas son las que sobreviven y pueden restaurar el tumor tiempo después de terminado el tratamiento convencional. (Creado en BioRender.com.)

Diversos estudios *in vitro* e *in vivo* muestran estrategias terapéuticas basadas en lo que hasta ahora se conoce de la biología molecular de las células troncales cancerosas, con el propósito de inhibir sus mecanismos de resistencia a la terapia. Se están llevando a cabo diferentes investigaciones que involucran a pacientes con cáncer que reciben un tratamiento con el propósito de eliminar de manera selectiva a las células troncales cancerosas. En general, se desea desarrollar nuevas terapias que inhiban las **vías de señalización** clave para los procesos de autorrenovación y proliferación de esta subpoblación celular y, con ello, inducir su muerte.

Desde 1988, el gobierno de Estados Unidos de América creó un registro especializado<sup>1</sup> donde es posible consultar el avance o los resultados de un gran número de **estudios clínicos** que se llevan a cabo en diferentes lugares del mundo. Por ejemplo, el estudio identificado con el código NCT00256334 busca modular la vía de señalización Wnt en casos de cáncer

**Vías de señalización**  
Serie de reacciones químicas continuas que ocurren en las células para controlar una función.

**Estudio clínico**  
Investigación realizada en personas voluntarias para encontrar nuevas formas de tratar una enfermedad.

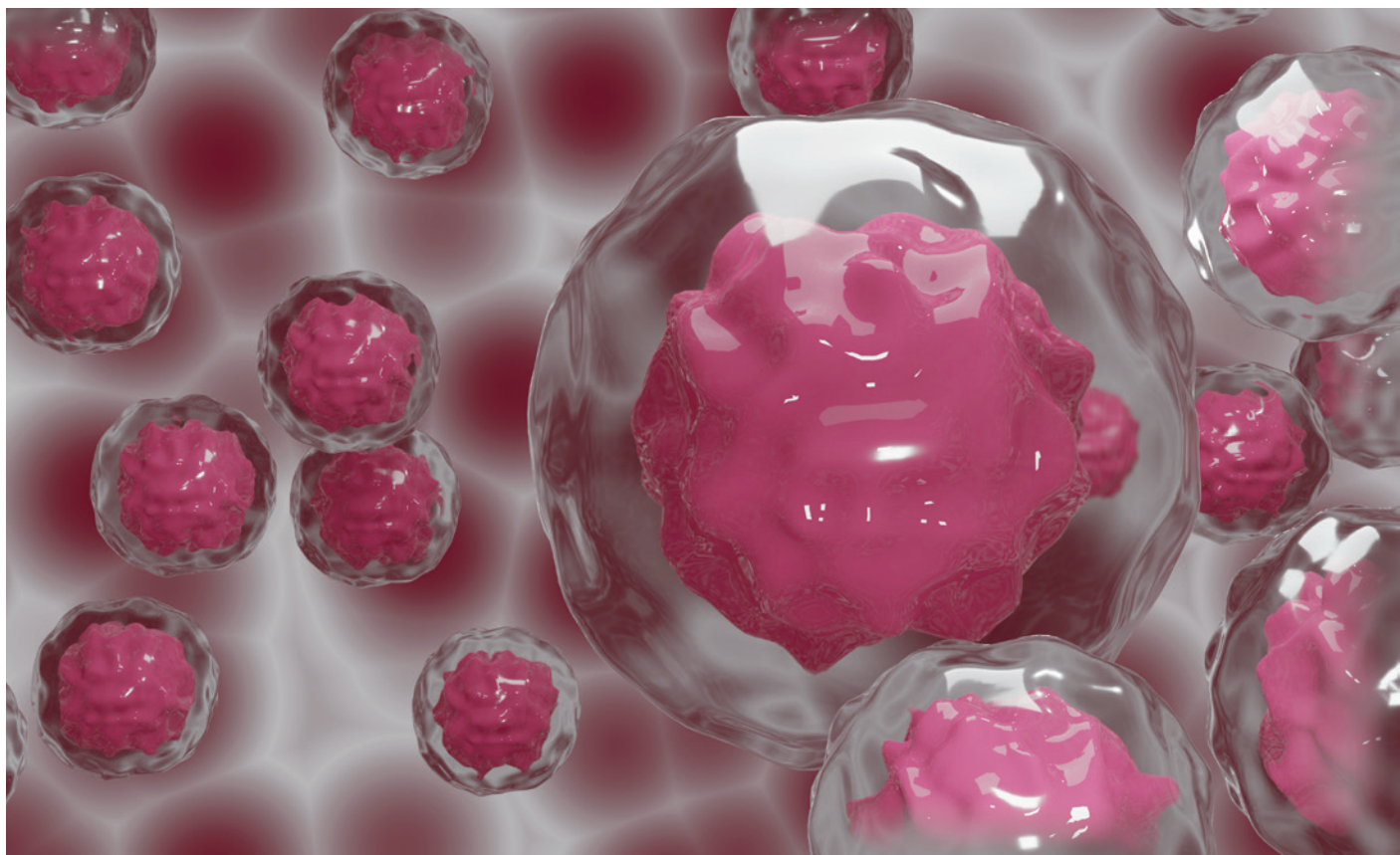
<sup>1</sup> Véase <clinicaltrials.gov>.

de colon. Para ello se ha empleado resveratrol, un compuesto de origen natural presente en la piel y semillas de las uvas, además de una variedad de frutas comestibles, como nueces, cacahuates y bayas, entre otras.

A pesar de que el resveratrol afecta las vías o funciones celulares en las células troncales cancerosas, también se ha reportado que puede tener un efecto benéfico sobre las células no cancerosas. De igual manera, hay otros compuestos químicos encontrados en las plantas que, aunque no tienen valor nutricional, pueden ejercer una acción terapéutica contra los mecanismos centrales de las células troncales cancerosas. Por ejemplo, para modular la diferenciación celular se ha probado el uso de la vitamina A y diversos estudios sugieren combinar los esquemas de tratamiento convencionales con estos compuestos de origen natural. No obstante, todos éstos y muchos otros compuestos naturales aún se encuentran en fase de prueba, por lo que no está plenamente demostrada su eficiencia para eliminar a las células troncales cancerosas.

Por otro lado, se han empleado fármacos de origen sintético (RO4929097, PF-03084014, GDC-0449, PF-04449913, BMS-833923, LDE225, entre otros) registrados en estudios clínicos que tienen como blancos principales las vías de señalización Notch y Hedgehog, las cuales regulan la diferenciación, autorrenovación y proliferación de las células troncales cancerosas. Asimismo, se tiene en la mira a los marcadores de superficie presentes en dichas células, pues éstos podrían ser potenciales blancos para la terapia, como se ha demostrado para el marcador CD133 en cáncer colorrectal. Sin embargo, todavía no hay estudios clínicos que permitan conocer su efectividad.

Las investigaciones más recientes consideran a la inmunoterapia como otra estrategia eficiente. Por ejemplo, se están estudiando vacunas fabricadas a partir de sustancias presentes en las propias células troncales cancerosas, con la intención de generar una respuesta de reconocimiento y que, de esta manera, el sistema inmune pueda identificarlas y eliminarlas. La efectividad de algunas vacunas se ha evaluado en el cáncer de páncreas (NCT02074046), nasofaríngeo



(NCT02115958), de pulmón (NCT02084823), hepatocelular (NCT02089919), colorrectal (NCT02176746), de ovario (NCT02178670) y mama (NCT02063893). Lo que se espera con estos estudios clínicos es demostrar que es posible desarrollar vacunas para generar inmunidad ante el cáncer y eliminar de manera selectiva las células troncales cancerosas.

## ■ Conclusiones

■ Debido a que se identificó que las células troncales cancerosas son la causa de la iniciación, progresión, recurrencia, metástasis y poca sensibilidad al tratamiento en los casos de cáncer, ha surgido un creciente interés entre la comunidad médica y científica para desarrollar nuevas estrategias. Una opción eficaz consiste en combinar tratamientos de radiación y quimioterapia convencionales con estas nuevas estrategias dirigidas a las células troncales cancerosas. Aunque a la fecha no se conoce con claridad el mecanismo molecular que dirige el comportamiento

de las células troncales cancerosas ni hay terapias probadas contra ellas, ya se cuenta con aproximaciones terapéuticas contra el cáncer basadas en su existencia.

### Heriberto Abraham Valencia González

Estudiante de Doctorado en Ciencias Bioquímicas, Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México e Instituto Nacional de Cancerología.

valenciabraham@gmail.com

### Graciela Ruiz Ramírez

Centro Alemán de Investigación del Cáncer y Secretaría de Educación, Ciencia, Tecnología e Innovación de la Ciudad de México.

ruragr@gmail.com

### Alejandro García Carrancá

Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México e Instituto Nacional de Cancerología.

carranca@iibiomedicas.unam.mx

## Lecturas recomendadas

Astudillo de la Vega, H., E. Ruiz García, J. Martínez Cerdillo y F. J. Ochoa Carrillo (2010), "El papel de la quimiorresistencia en los tumores sólidos", *Gaceta Mexicana de Oncología*, 9:117-126.

Chávez González M. A., J. Chimal Monroy, E. Flores Figueroa y E. Lamas (2017), *Células troncales. Biología y aplicaciones en biomedicina*, México, Porrúa-Grañen/UNAM.

Hernández, G. (2017), *Clínicas oncológicas de Iberoamérica. Biología molecular y genómica del cáncer*, México, PYDESA.

Hu, Y. y L. Fu (2012), "Targeting cancer stem cells: a new therapy to cure cancer patients", *Am J Cancer Res*, 2(3):340-356.

Mayani, H. y R. Lisker (2007), "México, las células troncales y la clonación", *Gac Méd Méx*, 143(1):1-4.

Pelayo, R., J. Santa-Olalla e I. Velasco (2011), *Células troncales y medicina regenerativa*, México, PUIS-UNAM.