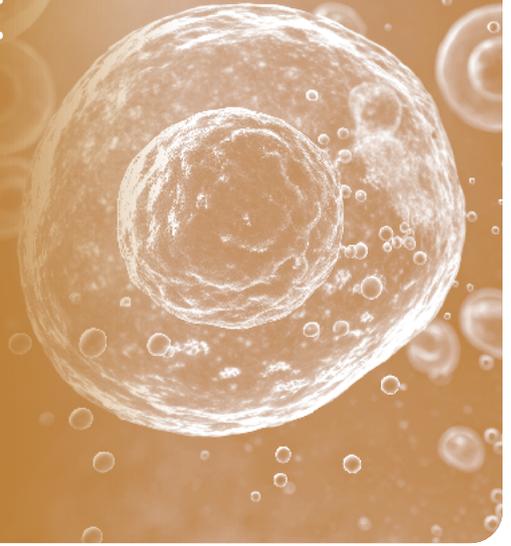


Un arma de doble filo: el papel de las células madre en el desarrollo del cáncer de próstata



Claudia Escudero Lourdes

El cáncer de próstata (CaP) es el segundo tipo de cáncer más frecuente en hombres a nivel mundial, y una de las principales causas de muerte por cáncer en esta población. Cada año se diagnostican más de 1,4 millones de nuevos casos, y aunque muchos pacientes responden bien a los tratamientos iniciales, como la terapia hormonal, eliminación de la próstata o la radioterapia, en algunos casos la enfermedad se vuelve agresiva y resistente a la terapia [1].

En los últimos años, los científicos han encontrado pistas de cómo se origina el CaP y cómo algunas células logran evadir los tratamientos y seguir creciendo; estas pistas apuntan a las células madre como un posible culpable. Estas células, presentes en muchos tejidos del cuerpo, tienen la capacidad de autorrenovarse (duplicarse muchas veces) y generar diferentes tipos celulares, lo que las hace esenciales para la regeneración y el mantenimiento de los órganos, incluida la próstata. Sin embargo, cuando ciertas alteraciones en su material genético y señales dentro de la célula afectan su función, pueden convertirse en el punto de partida del cáncer.

Pero... ¿qué son las células madre y por qué son especiales?

Las células madre son un tipo especial de células que se encuentran en los tejidos y que tienen dos características clave: **autorrenovación**,

lo que significa que pueden dividirse indefinidamente para producir más células madre, y **diferenciación**, es decir, la capacidad de transformarse en diferentes tipos celulares según las necesidades del organismo. Gracias a estas propiedades, las células madre son esenciales para el desarrollo, el crecimiento y la reparación de tejidos en nuestro cuerpo [2].

Las células madre en la próstata

En la próstata, las células madre juegan un papel clave en el mantenimiento y la renovación del tejido prostático, especialmente en respuesta a cambios hormonales. En el epitelio prostático, estas pueden diferenciarse en los principales tipos celulares de la próstata: células basales, células lumbinales y células neuroendocrinas. Sin embargo, cuando sufren alteraciones en el DNA, o en otras señales llamadas epigenéticas (modificaciones químicas del DNA y de las proteínas que lo compactan) y en señales intracelulares que activan la duplicación celular e invasividad, pueden ser el inicio del CaP. Dado que las células madre tienen una vida larga y la capacidad de dividirse muchas veces, son más propensas a acumular alteraciones en la secuencia del DNA (mutaciones) que pueden dar lugar a una proliferación celular descontrolada y a la producción de las células madre cancerosas. (CMCs) (figura 1).

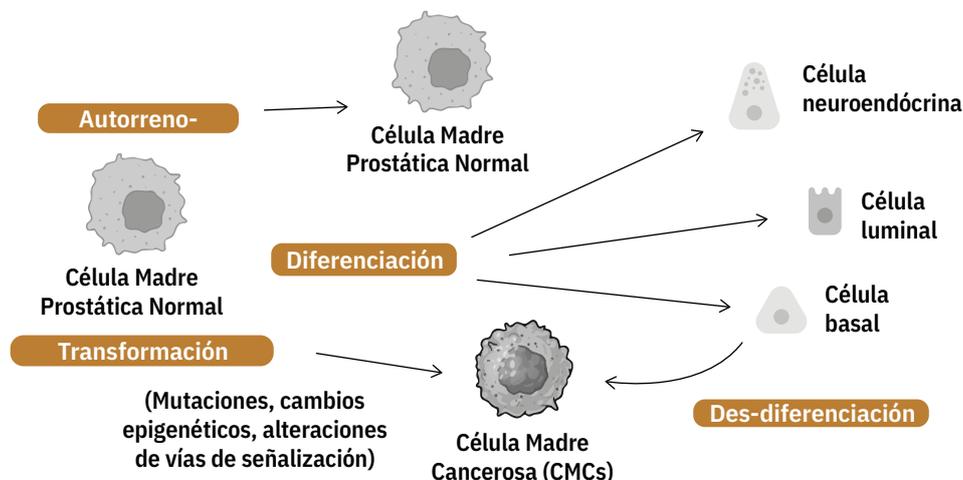


Figura 1. Origen de las células madre cancerosas.

Células madre y cáncer: una conexión inesperada

La teoría de las CMCs sugiere que ciertos tipos de cáncer, incluido el CaP, no se originan de cualquier célula tumoral, sino de una subpoblación de células con capacidad de autorrenovación y diferenciación. Se cree que estas CMCs pueden surgir a partir de células madre normales que han sufrido mutaciones genéticas o alteraciones epigenéticas que les otorgan un crecimiento descontrolado, o a partir de células diferenciadas que, debido a ciertos cambios en su entorno o en su DNA, recuperan características de células madre y adquieren propiedades de las células tumorales. Esta capacidad de autorrenovación hace que las CMCs sean especialmente peligrosas, ya que pueden generar muchas nuevas células tumorales de manera indefinida y adaptarse a diferentes condiciones dentro del organismo, lo que les permite resistir los tratamientos antitumorales convencionales.

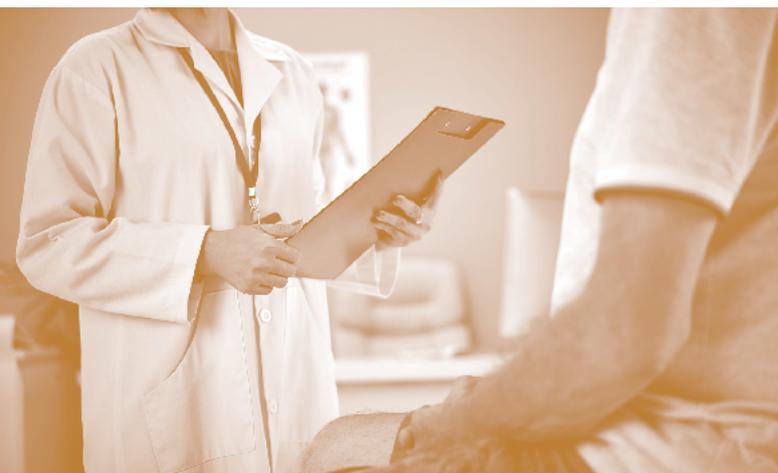
Células madre en el cáncer de próstata: claves para entender su agresividad

Las CMCs encontradas en tumores de próstata tienen en su superficie ciertas proteínas, como las CD44, CD133 y ALDH1, que cuando están en gran cantidad se asocian con la capacidad de las células para multiplicarse más rápido y resistir mejor los tratamientos usados para eliminar el tumor. Además, investigaciones han demostrado que estas células pueden iniciar por sí mismas el crecimiento de un tumor cuando se inyectan en animalitos de laboratorio. Esto confirma que estas células juegan un papel clave en el desarrollo y persistencia del CaP [3].

Y... ¿cómo una célula madre se puede volver una CMC en la próstata?

El CaP no aparece de la noche a la mañana; es el resultado de una acumulación progresiva de alteraciones que convierten a células normales en células tumorales. En el caso de las células madre de la próstata, ciertos factores pueden llevarlas a perder su regulación normal y convertirse en el punto de origen del cáncer.

Las células madre de la próstata pueden volverse malignas cuando sufren cambios en su material genético o en la forma en que sus genes se expresan. Algunos de los mecanismos clave incluyen la aparición de mutaciones en



genes que se denominan oncogenes, o bien en la inactivación de proteínas que tienen como función la supresión del desarrollo de un tumor (supresores de tumores), así, por ejemplo, mutaciones en genes de las proteínas PTEN, p53 y RB1, conocidos supresores de tumores, se asocian al desarrollo de CaP. Sin embargo, no todas las alteraciones que se observan en el cáncer son mutaciones, hay algunas otras modificaciones que afectan la expresión de los genes, y con ello pueden reprogramar a las células madre normales y darles características cancerosas, estas modificaciones son llamadas epigenéticas y tienen que ver con la adición o remoción de grupos químicos en las proteínas que empaquetan el DNA (histonas) o en el propio DNA [4].

Otro mecanismo de transformación de las células madre normales hacia la malignidad es la activación anormal de señales o vías intracelulares que están asociadas a la autorrenovación y diferenciación. Estas vías, al activarse de manera irregular, promueven la proliferación descontrolada y la formación del tumor [3].

¿Qué otros factores favorecen la proliferación descontrolada de las CMCs?

Las CMCs no actúan solas, el entorno en el que se encuentran, conocido como microambiente tumoral, juega un papel crucial en su comportamiento. Este microambiente incluye células del sistema de defensa o inmunológico, células llamadas fibroblastos, los vasos sanguíneos y proteínas de la llamada matriz extracelular, todos los cuales pueden favorecer el crecimiento del tumor. Así, por ejemplo, en el microambiente tumoral del CaP prevalece un estado de inflamación persistente rico en proteínas y factores de crecimiento que favorecen la expansión de las CMCs. Así mismo, este ambiente, caracterizado por la falta de oxígeno (hipoxia), activa factores como el HIF-1 α que estimula la supervivencia y actividad de las CMCs.

Por otro lado, células como los fibroblastos, que también se han vuelto cancerosas, y los

macrófagos, células inmunes encargadas de algunas funciones importantes en el tumor, producen señales que refuerzan el crecimiento de las CMCs y su resistencia a los tratamientos [4,5].

Pero... ¿Por qué las CMCs se vuelven resistentes a los tratamientos usados para el CaP?

Es importante decir que las terapias con sustancias químicas y la terapia hormonal (bloqueo de andrógenos), usadas en el CaP, logran reducir el tamaño del tumor, pero no eliminan completamente las CMCs. Algunas razones por las que estas células son tan resistentes incluyen su baja velocidad de división celular, ya que la mayoría de los tratamientos están dirigidos a células que se dividen rápidamente. Adicionalmente, las CMCs tienen una mayor capacidad de reparar su DNA, permitiéndoles sobrevivir en terapias enfocadas a causar daño en el DNA de las células tumorales. De manera muy interesante, las CMCs expresan en su superficie proteínas de resistencia a multifármacos, como las proteínas ABCG2 Y MDR1 que actúan como bombas para expulsar los medicamentos fuera de la célula, reduciendo así su efectividad. Por otro lado, las CMCs muestran la capacidad de diferenciarse a diferentes tipos celulares, pudiendo evadir el efecto de terapias dirigidas contra una población celular específica [3,5].

Nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a las células madre del CaP

Como puedes imaginarte, debido a la complejidad del CaP y su heterogeneidad celular, es poco probable que un solo fármaco sea suficiente para eliminar las CMCs. La combinación de distintos enfoques, como inhibidores de vías de señalización junto con inmunoterapia o reguladores epigenéticos, está emergiendo como la estrategia más prometedora para mejorar la eficacia del tratamiento y reducir las recaídas en el CaP.

Así, por ejemplo, existen tratamientos que se enfocan en inhibir las vías que mantienen las



características de las CMCs y tratamientos para revertir los cambios epigenéticos en algunos genes asociados a la supervivencia y mantenimiento de estas células, como inhibidores de la metilación del DNA o inhibidores de las enzimas que eliminan grupos químicos llamados acetilos, en las histonas.

Otros tratamientos consisten en activar la respuesta inmune contra las CMCs, o inducir una respuesta en contra de proteínas específicas de las CMCs del CaP (vacuna). Así mismo, se han propuesto terapias con células llamadas CAR-T dirigidas a la proteína PSCA específico de las células madre de la próstata [5].

De esta manera, la combinación de tratamientos de inmunoterapia, terapia epigenética y terapia con inhibidores químicos (quimioterapia) podría mejorar la eficacia del tratamiento y reducir la probabilidad de recaídas. Existe ahora también herramientas avanzadas de análisis de datos que están permitiendo identificar nuevos blancos terapéuticos y predecir qué tratamientos serán más efectivos en cada paciente.

En conclusión, aunque eliminar las CMCs del CaP sigue siendo un desafío, los avances en la comprensión de su biología y el desarrollo de nuevas terapias están abriendo el camino hacia tratamientos más efectivos y personalizados, con la esperanza de mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

Referencias

1. Globocan. Prostate Cancer Fact Sheet. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnnnibp-cajpeglclefindmkaj/https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/27-prostate-fact-sheet.pdf>.
2. Escudero-Lourdes C, Alvarado-Morales I, Tokar EJ. Stem Cells as Target for Prostate Cancer Therapy: Opportunities and Challenges. *Stem Cell Rev Rep*. 2022 dec;18(8):2833-2851. doi: 10.1007/s12015-022-10437-6. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35951166; PMCID: PMC9716656.
3. Koukourakis IM, Platoni K, Kouloulis V, Arelaki S, Zygogianni A. Prostate Cancer Stem Cells: Biology and Treatment Implications. *Int J Mol Sci*. 2023 oct 4;24(19):14890. doi: 10.3390/ijms241914890. PMID: 37834336; PMCID: PMC10573523.
4. Ghosh, D., Ts, D. P., Chourasia, R. K., & Mahmood, D. A. A. R. Cancer stem cells. *International Journal of Trends in Onco Science*. 1(4): 1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.22376/ij-tos.2023.1.4.1-12>.
5. Ramesh S, Selvakumar P, Ameer MY, Lian S, Abdullah Alzarooni AIM, Ojha S, Mishra A, Tiwari A, Kaushik A, Jung YD, Chouaib S, Lakshmanan VK. State-of-the-art therapeutic strategies for targeting cancer stem cells in prostate cancer. *Front Oncol*. 2023 mar 9;13:1059441. doi: 10.3389/fonc.2023.1059441. PMID: 36969009; PMCID: PMC10035756.

Claudia Escudero Lourdes Laboratorio de Inmunotoxicología, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Contacto: cescuder@uaslp.mx