

17 DE JUNIO DE 2005

Los cánceres pulmonares más comunes podrían comenzar con células descubiertas recientemente

La forma más común de cáncer pulmonar podría comenzar en un grupo de células troncales de pulmón recientemente aisladas, según indican investigadores del Instituto Médico Howard Hughes.

Gracias a su trabajo con un modelo en ratón, los investigadores aislaron un nuevo tipo de célula de la profundidad del pulmón que puede dividirse generando copias nuevas de sí misma o dos tipos de células más especializadas. Sus experimentos muestran que en la etapa más temprana de desarrollo del tumor, la célula troncal parece ser la primera célula pulmonar en responder a una mutación que causa cáncer. El nuevo tipo de célula identificado cumple con todos menos uno de los criterios más estrictos que los científicos utilizan para definir las células troncales adultas.

"Podrían ser las células que tenemos que eliminar en el cáncer para obtener curaciones durables de la enfermedad."

— Tyler Jacks

El estudio se publica en el número del 17 de junio de 2005, de la revista *Cell*.

“El trabajo de Bender Kim y sus colegas representa no sólo un paso adelante en la comprensión de la tumorigénesis de pulmón, sino que también anuncia la llegada de un modelo en ratón útil para identificar aquellas células que deberían ser los blancos de ataque de las intervenciones terapéuticas”, escribió Anton Berns, del Centro del Cáncer de los Países Bajos en Amsterdam, en un comentario que acompaña al artículo en *Cell*.

La identificación de las células podría llevar al diagnóstico más temprano del cáncer pulmonar humano. El cáncer de pulmón es la causa principal de muerte por cáncer en los Estados Unidos, en parte porque se detecta generalmente en una etapa avanzada. Los pacientes en los que la enfermedad se ha diseminado a otros órganos tienen un índice de supervivencia relativo a cinco años de sólo el 2 por ciento. En cambio, cuando el cáncer pulmonar es detectado en una etapa temprana, los pacientes tienen un índice de

supervivencia del 50 por ciento, durante un período de más de cinco años.

“Hay muchas semejanzas entre las células troncales y el cáncer”, dijo la primera autora Carla Bender Kim, estudiante postdoctoral del laboratorio del autor senior Tyler Jacks, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en el Instituto de Tecnología de Massachusetts. “Las células cancerígenas pueden continuar dividiéndose muchas veces. Asimismo, las células troncales pueden dividirse durante toda la vida del organismo. Además, los tumores son muy heterogéneos, están integrados por muchas células distintas, y las células troncales pueden dar lugar a distintos tipos de células”.

Los investigadores no saben si las células troncales cumplen una función en los tumores más establecidos, pero otros científicos han encontrado evidencia de que algunos cánceres humanos contienen un grupo pequeño pero virulento de células conocidas como “células troncales cancerígenas” que regeneran el tumor, capacidad de la que carece la mayoría de las células de un tumor.

“Podrían ser las células que tenemos que eliminar en el cáncer para obtener curaciones durables de la enfermedad”, dijo Jacks. “Durante el proceso, necesitamos saber la forma en la que estas células troncales cancerígenas se hacen diferentes de las células troncales normales”.

Bender Kim comenzó con un modelo en ratón de adenocarcinoma de célula no pequeña que fue recientemente desarrollado por un estudiante postdoctoral y un estudiante de doctorado del laboratorio de Jacks, con el fin de estudiar la progresión del cáncer pulmonar y los efectos de terapias convencionales y experimentales.

El ratón lleva una mutación genética silenciosa en un oncogén conocido como *K-ras*, que se encuentra en cerca de un tercio de todos los cánceres pulmonares humanos de células no pequeñas que han sido estudiados. Un virus especialmente diseñado puede activar la mutación en sólo algunas células. La cepa de ratón se comporta como una mutante condicional. En este caso, el ratón inhala una cantidad pequeña de virus que activa al oncogén *K-ras* en algunas de las células del pulmón.

Hace cuatro años, el laboratorio de Jacks informó que algunas de las células cancerígenas resultantes llevan marcadores moleculares de los dos tipos de células que se encuentran en los cánceres pulmonares de células no pequeñas. En ratones, los tumores comienzan en la profundidad del pulmón, más allá de la tráquea y de las ramificaciones que conducen a los lóbulos. Las células ciliadas que capturan las impurezas le dan lugar a las células bronquiales llamadas células de Clara. Las vías aéreas terminan con las células alveolares, que son sacos semejantes a racimos de uvas cubiertos con capilares microscópicos, donde se realiza el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono.

Otros grupos han encontrado que en la unión entre los bronquiolos y los alvéolos hay evidencia de células resistentes al daño que están involucradas en la reparación y mantenimiento del tejido. Han propuesto que estas uniones podrían ser un nicho de células troncales.

Bender Kim y sus coautores primero aislaron células troncales, a las que llamaron células troncales bronquioalveolares (BASCs, por sus siglas en inglés), de la primera etapa de los tumores de ratón. Luego, las purificó a partir de los pulmones de ratones sanos. En la superficie de las BASCs, Bender Kim encontró otro marcador proteico que también se encuentra presente en la superficie de las células troncales hematopoyéticas que están mejor estudiadas. Ella se aseguró de que las BASCs no fueran células troncales de la sangre o de los vasos sanguíneos.

Las BASCs pasaron pruebas rigurosas de células troncales. En respuesta a dos tipos de daño pulmonar que mataron a las células más especializadas, las BASCs proliferaron y parecieron dar lugar a células de Clara o alveolares que revisten las vías aéreas. En los cultivos de tejidos de las células normales de ratón, sólo las BASCs pudieron generar más de sí mismas o diferenciarse en células de Clara o alveolares. En cultivos de tejidos de células de pulmón de ratón mutante, el oncogén activado sólo activó el crecimiento de las BASCs, no el de las células alveolares más especializadas.

“El mismo daño que mata a las células más especializadas podría originar mutaciones en las células troncales”, especula Bender Kim. “Si el ADN no se repara correctamente, y si la mutación afecta a un gen supresor tumoral u oncogén, podría comenzar el proceso de formación de un tumor. Ciertamente, existen indicios de que distintos tumores podrían surgir en localizaciones donde ha habido una lesión anterior”.

Los investigadores reconocen que todavía falta la prueba final de célula troncal. “Una cosa que no hemos hecho es tomar las BASCs y ponerlas nuevamente dentro del ratón y mostrar *in vivo* que funcionan como células troncales”, dijo Bender Kim. “Todavía no tenemos un ensayo para eso”.

En el caso de las células troncales hematopoyéticas, por ejemplo, los científicos pueden inyectar las células troncales en la médula ósea de un ratón irradiado y reemplazar el sistema sanguíneo completo, que es la base del trasplante de médula ósea. Esto se hace más complicado en tejidos sólidos. Bender Kim y sus colegas todavía no conocen el microambiente óptimo para las células troncales de pulmón, incluyendo las funciones de las células vecinas que apoyan a las células troncales y a las células especializadas de pulmón. Sin embargo, dice que sus estudios son tan rigurosos como los informes generalmente aceptados de las células troncales encontradas en la piel, el cerebro, los testículos y el intestino.

El laboratorio ya está trabajando con otro grupo de investigación para desarrollar sondas fluorescentes microscópicas para obtener una imagen de la superficie molecular única de las BASCs y rastrear el progreso del tumor que surge naturalmente, dijo Jacks. El perfil de actividad genética de tumores de ratón con mutaciones *K-ras* similar al perfil de las muestras de cáncer de pulmón humano hace que los investigadores sean optimistas sobre la importancia de utilizar a las BASCs para la detección tumoral temprana y la quimioprevención en la primera etapa de la enfermedad de las personas.

El descubrimiento de las células troncales de pulmón podría llevar a nuevas terapias para otras enfermedades de pulmón, tales como el enfisema y la fibrosis quística. “Tendemos a enfatizar el cáncer, porque estamos en un laboratorio que estudia el cáncer”, dijo Bender Kim. “La identificación de las células troncales es la parte más importante de la historia. Esta población podría ser muy útil, no sólo para el cáncer”.

En su artículo, los investigadores predicen más posibilidades médicas. Las células troncales adultas se podrían utilizar para restaurar los tejidos defectuosos de enfermedades de pulmón crónicas y fatales que son incurables, tales como los tejidos formados por las células alveolares que están destruidas en los enfisemas. O los científicos podrían extraer las BASCs, alterar sus genes y substituirlos con un tipo de terapia génica celular para enfermedades genéticas como la fibrosis quística.

“Este trabajo ha identificado una población nueva de células que relaciona la biología normal del pulmón con el desarrollo del cáncer del mismo”, dijo Bender Kim. “Tenemos que continuar mejorando nuestra comprensión de la forma en la que las células normales del cuerpo se desarrollan, diferencian y responden al daño para entender los orígenes de las enfermedades y desarrollar mejores formas de tratarlas”.