



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias de la Salud

Trabajo Fin de Grado

CÉLULAS MADRE CANCEROSAS: NUEVAS TERAPIAS EN INVESTIGACIÓN

Alumno/a: Fontiveros Sánchez, María de los Ángeles

Tutor/a: Prof^a. D^a. Macarena Perán Quesada
Dpto: Ciencias de la Salud

Mayo, 2017



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias de la Salud

Trabajo Fin de Grado

CÉLULAS MADRE CANCEROSAS: NUEVAS TERAPIAS EN INVESTIGACIÓN

Alumno/a: Fontiveros Sánchez, María de los Ángeles

Tutor/a: Prof^a. D^a. Macarena Perán Quesada
Dpto: Ciencias de la Salud

Mayo, 2017

ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT	1
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1. Enfermedad del cáncer	3
2.2. Epidemiología del cáncer	5
2.3. Desarrollo del tumor	6
2.4. Angiogénesis	7
2.5. Metástasis	9
2.6. Terapias contra el cáncer	10
2.7. Investigación en enfermería	15
2.8. Células madre cancerosas	16
3. OBJETIVOS	17
3.1. Objetivo general	17
3.2. Objetivo específico	17
4. METODOLOGÍA	17
5. RESULTADOS	21
5.1. Definición	21
5.2. Características de las CSCs	24
5.3. Marcadores y transportadores	25
5.4. Vías de señalización de las CSCs	26
5.5. Microambiente tumoral y nicho	27
5.6. Terapias contra CSC	28
5.6.1. Antibióticos	28
5.6.2. Componentes naturales	29
5.6.3. Compuestos sintéticos e inductores apoptóticos	31
5.6.4. Anticuerpos y proteínas recombinantes	31
5.6.5. Oligonucleótidos	31
5.6.6. Inhibidores vías de señalización	32
5.6.7. Sobre marcadores de superficie	32
5.6.8. Terapia en inactividad	32
5.6.9. Proteínas	33

5.6.10. Inmunoterapia	33
5.6.11. Administración de portadores de fármacos.....	33
5.6.12. Virus oncolíticos	35
6. DISCUSIÓN	35
7. CONCLUSIÓN	37
8. BIBLIOGRAFÍA	39

1. RESUMEN/ABSTRACT

Este trabajo tiene como objetivo dar a conocer y describir las células madre cancerosas (CSC, del inglés “cancer stem cells”), los marcadores específicos más importantes, las vías de señalización y las distintas terapias actuales en investigación dirigidas a la erradicación de las CSCs. Se presenta una revisión bibliográfica narrativa en la cual hemos revisado la literatura relacionada con los términos clave de este tema. La búsqueda bibliográfica se ha llevado a cabo en las bases de datos Pubmed, Cinhal y Cuiden, entre los años 2012 y 2017. Se seleccionaron 28 referencias bibliográficas. Las CSCs se caracterizan por su capacidad de autorrenovación, una elevada tumorigenicidad, presentar dormancia o inactividad y su resistencia a la terapia convencional como la quimioterapia y radioterapia. Todas estas características determinan su papel crítico en la progresión del cáncer, ya que inician la formación de tumores y son responsables del proceso de metástasis. La búsqueda de nuevas estrategias para erradicar esta sub-población celular es, por lo tanto, prioritaria para la lucha contra el cáncer. En este contexto, hemos enfocado nuestro estudio en revisar las nuevas terapias que se están desarrollando en investigación dirigidas contra las CSCs. Destacando el uso de antibióticos, componentes naturales y sintéticos, anticuerpos y proteínas recombinantes, oligonucleótidos (miRNAs), inhibidores de las vías de señalización, terapias sobre los marcadores de superficie, terapia sobre la dormancia, proteínas, inmunoterapia, administración de portadores de fármacos y virus oncolíticos.

Palabras clave: Células madre cancerosas, cáncer, terapia, metástasis.

ABSTRACT

This study aims to introduce and describe cancer stem cells (CSCs), their specific markers, signaling pathways and current therapies under investigation. It is a bibliographic narrative review in which we have reviewed the literature related to the key terms of this topic. The bibliographic search was carried out in the databases Pubmed, Cinhal and Cuiden, between the years 2012 and 2017. We selected 28 bibliographic references. CSCs are characterized by self-renewal, dormancy or inactivity, elevated tumorigenicity, and resistance to conventional therapy such as chemotherapy and radiotherapy. The search for new strategies to eradicate this cellular sub-population is, therefore, a priority for the fight against cancer. In this context, we have focused our study on reviewing new therapies being developed in research directed against CSCs. Highlighting the use of antibiotics, natural and synthetic components, antibodies and recombinant proteins, oligonucleotides (miRNAs), inhibitors of signaling pathways, therapies on surface markers, dormancy therapy , proteins, immunotherapy, administration of drug carriers and oncolytic viruses.

Keywords: Cancer stem cells, cancer, therapy, metastasis.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Enfermedad del cáncer

El cáncer constituye un grupo de enfermedades que se caracterizan por un crecimiento descontrolado y excesivo de células que dañan e invaden órganos y tejidos, provocando finalmente la muerte del individuo.¹ Se origina por un proceso llamado carcinogénesis, en el cual las células normales se convierten en células tumorales o cancerígenas.² Constituye la segunda causa de fallecimiento en los países desarrollados, donde una de cada cinco personas muere debido a esta enfermedad. En cuanto a la mortalidad, el cáncer es la segunda causa de muerte, detrás de las enfermedades cardiovasculares.³

A lo largo de este siglo, como consecuencia del descenso de las muertes por enfermedades infecciosas, por mejora de las condiciones de higiene y el descubrimiento de antibióticos, la importancia del cáncer ha aumentado. Por esto mismo, la incidencia de esta enfermedad con respecto a la esperanza de vida de la población, explica el interés social y médico de esta enfermedad. Toda esta información expuesta indica que no tenemos tratamientos efectivos contra el cáncer, la falta de tratamientos es debido a nuestro conocimiento insuficiente de los mecanismos biológicos que causan la aparición y progresión de esta enfermedad.³

Las alteraciones y mutaciones que se originan a nivel genético son suficientes para definir un cáncer. En esta enfermedad, hablamos de tumor maligno cuando las células cancerosas son capaces de invadir tejidos adyacentes y circular por el torrente sanguíneo o linfático. En cambio, hablamos de tumor benigno cuando sólo existe un aumento del número de un grupo de células en el lugar donde normalmente se sitúan y su tratamiento y curación por extirpación quirúrgica no suele ser un problema.³ Existen más de 100 tipos diferentes de cánceres, de acuerdo con el tejido u órgano en el que se originan. Un 90% de los tumores malignos son producidos por células epiteliales, llamándose carcinomas y se generan en las capas celulares o epitelios que cubren la superficie de nuestro cuerpo, porque este tipo de tejidos son los que más proliferan y/o porque suelen ser los más exhibidos a diversas formas de perjuicio químico o físico relacionado con la generación del cáncer.⁴ Otros tipos de cáncer son los linfomas y leucemias, producidos a partir de las células hematopoyéticas y aunque son menos habituales que los carcinomas, causan mayor impacto económico, social y moral; los sarcomas, derivados de células del tejido muscular o conectivo y se originan en las

estructuras de soporte, vasos linfáticos, vasos sanguíneos, músculos y nervios.⁴ Los gliomas y neuroblastomas, originadas por células del sistema nervioso. En las dos últimas décadas, la biología molecular ha demostrado que el cáncer se origina por la mutación de genes propios. La enfermedad del cáncer es debida a la acción de agentes externos, que causan la alteración de nuestros genes y también a fallos de procesos celulares extrínsecos.³

Las alteraciones genéticas son provocadas por distintas causas, entre ellas factores exógenos, resultado del estilo de vida del ser humano.

La mayoría de los cánceres son causados por agentes o factores químicos, como alcohol, tabaco, exposición dietética o profesional como los derivados del carbón, la industria del calzado y los alquitranes. Los factores o agentes físicos principales que causan cáncer son las radiaciones ionizantes, la luz ultravioleta y las fibras minerales, como el asbesto, también llamado amianto y cuerpos extraños. Los virus también son responsables de un 5% a 10% de los cánceres en el hombre como el virus de Epstein-Barr, que predispone al linfoma de Burkitt y carcinomas nasofaríngeos o el papilomavirus implicado en la aparición de cáncer de cérvix y conducto anal.¹ El tabaco es el factor de riesgo externo más importante, causando el 90% de cánceres de pulmón y el riesgo de padecer esta enfermedad aumenta con el consumo de alcohol, así los grandes fumadores que también son bebedores tienen muchas más posibilidades y probabilidades de desarrollar varios tipos de cáncer.³ Como otro factor de riesgo importante tenemos la dieta, en el consumo de grasas, carne, consumo de grandes cantidades de alimentos ahumados o pescado de salazón o frutas y verduras como factores de antirriesgo. Además de estos, existen otros factores de riesgo que podemos encontrar como la edad, el sexo, la etnia, la geografía y causas ambientales como el estilo de vida, agua, aire, así como múltiples actividades y profesiones y el estrato social.³ Un factor con el que existe una gran controversia son los anticonceptivos orales, ya que existen estudios en los que la combinación de estrógenos y progesterona puede ser protectora, en otros estudios han revelado que una asociación entre el uso de anticonceptivos y agentes infecciosos inciden en el desarrollo del cáncer de cuello de útero.³

Aparte de estos factores externos, hay una fuente de mutaciones intrínsecas en el ADN celular: Los errores que la propia célula comete, especialmente durante la división celular y

el proceso de replicación del ADN. Para el desarrollo de un cáncer es necesaria más de una mutación.³

Esto se debe a cambios genéticos en tres tipos principales de genes (proto-oncogenes, genes supresores de tumores y genes reparadores del ADN). Estas células se hacen más anormales y se pueden dividir sin interrupción y formar masas, llamadas tumores. La mayoría forman tumores sólidos, es decir son masas de tejido, otros que no forman masas, no son tumores sólidos, como la leucemia, cáncer en la sangre.⁵

Los mecanismos epigenéticos controlan la diferenciación de las células madre embrionarias y adultas y la plasticidad de la diferenciación en estas células se asocia con la transcripción de la accesibilidad a los genes expresados en otros tejidos normales.⁶

2.2. Epidemiología del cáncer

A nivel mundial en el año 2012, se dataron 14 millones de casos nuevos y 8,2 millones de muertes relacionada con el cáncer. Según el Instituto Nacional del Cáncer (NIH) habrá un aumento de 22 millones de personas en los casos nuevos de cáncer, siendo más del 60% los casos que se desarrollan en Asia, Sudamérica, Centroamérica y África; con un 70% de las muertes por esta enfermedad a nivel mundial concentrada en estas regiones.⁵

Tomando como ejemplo los Estados Unidos (EEUU) se tienen los siguientes datos referentes al cáncer:⁵

- En 2016, se estimó que serían diagnosticados 1685210 nuevos casos de esta enfermedad en EEUU y 595690 personas fallecerían por el cáncer.
- Los cánceres más comunes serían en 2016, el cáncer de mama, el cáncer de próstata, el cáncer de bronquios y pulmón, el cáncer de vejiga, el melanoma de piel, el cáncer de recto y colon, el cáncer de tiroides, el linfoma no Hodgkin, la leucemia, el cáncer pelvis renal y riñón, el cáncer de páncreas y el cáncer de endometrio.
- La incidencia en casos nuevos de cáncer es de 454,8 por cada 100000 mujeres y hombres por año.

- La mortalidad del cáncer es de un 172,1 por cada 100000 mujeres y hombres por año. Además ésta es más alta en hombres que en mujeres, 207,9 por cada 100000 hombres y 145,4 por cada 100000 mujeres.
- Los datos de personas que viven más lejos de un diagnóstico de esta enfermedad alcanzó casi 14,5 millones en 2014 y se cree que incrementa a casi 19 millones para 2024.

2.3. Desarrollo del tumor

En el desarrollo del tumor o carcinogénesis se abarcan las alteraciones moleculares irreversibles y oncogénicas que sufren las células normales para convertirse en cancerosas.¹

La primera etapa de un tumor es la iniciación, en la que un agente carcinógeno produce la alteración en el ADN de la célula y ésta se transmite a las células hijas en varias divisiones, las cuales darán lugar al tumor. Es un hecho irreversible, no mortal, como consecuencia de la acción de un carcinógeno a sucesivas exposiciones o completo.¹

En la segunda etapa, llamada promoción, se introducen cocarcinógenos o factores promotores que generan una estimulación de la expansión clonal y división celular de la célula iniciada. Esta fase es de larga duración y reversible. Hay factores que son capaces de revertir el proceso como la vitamina C, el sistema inmunológico del individuo, ciertas enzimas o que la exposición sea limitada en dosis y tiempo.¹

En la tercera etapa, llamada progresión se producen y aparecen en las células grados de malignidad cada vez mayores y cambios morfológicos, poseen capacidad metastásica, invasividad y resistencia a los medicamentos. Resultan afectados los genes reguladores del ciclo celular, como el p53, los encargados de la reparación del ADN y los transductores de señales externas como el H-ras.¹

Entre las distintas etapas, la diferenciación es difícil, ya que hay periodos de latencia entre la exposición al agente carcinógeno y el desarrollo del tumor y es necesaria la exposición a uno o varios agentes para que se realicen las tres etapas.¹ Aunque la invasividad celular no es suficiente para dar lugar a metástasis, para generar tumores secundarios en tejidos distantes al lugar original, las células necesitan adquirir otros mecanismos y otras capacidades.³

2.4. Angiogénesis

Las células cancerosas, como las células normales, necesitan un suplemento constante de oxígeno y nutrientes para funcionar correctamente. Con la inexistencia de la angiogénesis, los tumores no podrían crecer más de unos escasos milímetros, con lo cual no adquirirían importancia clínica.⁴ El proceso de angiogénesis crea los vasos necesarios para mantener una tasa de crecimiento anormalmente alta. Para que ocurra la neovascularización, la matriz extracelular debe ser degradada y posteriormente reestructurada.⁶

La formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de vasos preexistentes se denomina angiogénesis. Este es un proceso fisiológico que tiene lugar en la recuperación de las heridas, en el ciclo reproductivo normal de la mujer adulta y durante el desarrollo embrionario, en el que se produce formación de células endoteliales o vasculogénesis a partir de células precursoras. Sin embargo, durante los procesos cancerosos se produce la generación descontrolada y resulta dañina, de nuevos vasos sanguíneos, como aparece en la psoriasis o retinopatía diabética.³

Un tumor sea primario o secundario de un tamaño mayor a 5-10 mm de diámetro precisa de su vascularización. Si no existe la cercanía de estos vasos sanguíneos, las células tumorales no sólo pueden separarse, sino que además mueren por deficiencia de oxígeno y nutrientes y por falta de eliminación de productos de desecho, debido a que los intercambios no alcanzan a las células internas del tumor por simple difusión.³

La angiogénesis tumoral consta de varios procesos: el cambio de la membrana que rodea los vasos existentes por degradación proteolítica, la proliferación de las células endoteliales y por último la migración de éstas, formando capilares nuevos en dirección a la masa tumoral. Las células endoteliales, son las que conforman las paredes de los vasos, presentan una vida muy larga y una capacidad proliferativa muy reducida. Las nuevas células endoteliales, dejan gradualmente de proliferar y se distinguen transformando su morfología y uniéndose unas a otras para generar el lumen del nuevo capilar. El crecimiento del tumor necesita una vascularización paralela, y si es necesario, aparecen zonas necróticas que encajan a regiones donde las células tumorales estaban alejadas de los capilares.³

En las fases anteriores a la vascularización, se supone que se da un equilibrio entre la formación de nuevas células tumorales y la muerte de otras por falta de nutrientes, en este caso, la detección de zonas necróticas centrales indican estadios preangiogénicos. Por esto, el estado prevascularizado es asociado con tumores benignos, mientras que el estado vascularizado se asocia a tumores con capacidad metastásica. Casi todos los tumores sólidos están vascularizados en el momento de su detección.³

Es fundamental la angiogénesis tanto al comienzo como al final del proceso metastásico. Al inicio, para que las células tumorales puedan acceder al torrente circulatorio, que permitirá su diseminación y para finalizar, cuando alguna célula ha sobrevivido a la extravasación y llega a colonizar tejidos distantes, para poder reiniciar el crecimiento de tumores nuevos secundarios.³

Durante el desarrollo tumoral, las células contactan y degradan la matriz que cubre los vasos linfáticos o sanguíneos y atraviesan sus paredes entrando en el torrente circulatorio. Este proceso también es necesario para la metástasis en ganglios linfáticos. Los tumores no forman vasos linfáticos nuevos, en cambio, la angiogénesis inducida por un tumor provoca un aumento de presión dentro del tumor que genera un flujo de linfa, en la que conducen células tumorales hacia el exterior del tumor y que es drenado por los vasos linfáticos situados en esa zona. Hay más posibilidades que den lugar a metástasis cuando pasen al torrente sanguíneo las células que son angiogénicas, ya que este potencial dará lugar a un más rápido crecimiento de tumores secundarios, allí donde se establezcan.³

Está demostrado estadísticamente una relación entre la incidencia de metástasis y el número de microcapilares en melanomas, cánceres de colon, de próstata, de cuello uterino y carcinoma de mama invasivos, entre otros. Un componente significativo de los cánceres de próstata y mama es la densidad de los vasos, si ésta es baja, el pronóstico es bueno, en cambio, si es elevada, significa una potente angiogénesis y el pronóstico es peor. Por otro lado, la micrometástasis en tejidos distantes puede estar latente durante largos periodos y luego activarse de forma súbita, se cree que esto puede ser una respuesta a un estímulo angiogénico que ocasiona una rápida expansión tumoral. Estos estímulos se basan en efectos paracrinos, en los que las células endoteliales aumentan el crecimiento de las tumorales, secretando diversos factores y citoquinas. Confirmando esta interacción, se

observa un mayor crecimiento de las células tumorales en los capilares, estando en ausencia de flujo sanguíneo.³

El tratamiento con inhibidores de la angiogénesis puede inducir apoptosis de las células tumorales, esto ha llevado a pensar que una vascularización inadecuada también puede ocasionar apoptosis, esto convierte a la angiogénesis en un regulador paracrino de este proceso. Algunos inhiben las células endoteliales directamente, otros inhiben la cascada de señales que provoca la angiogénesis y otros bloquean la habilidad de las células endoteliales de romper la matriz extracelular.⁴ Por otro lado, hay algunos tipos de células normales, como queratinocitos y fibroblastos que secretan compuestos antiangiogénicos capaces de bloquear esta capacidad angiogénica de las células tumorales.³

Una vez que las células tumorales se encuentran en la cercanía de los vasos, deben penetrar a través de sus paredes para acceder a la circulación linfática o sanguínea, que, en todo caso están entre sí conectadas. A lo largo de este proceso, las células deben soportar deformaciones y todo esto dependerá de la disparidad del propio diámetro del vaso y de la rigidez de sus paredes.³

2.5. Metástasis

La metástasis del cáncer se ha asociado con tumores altamente invasivos y por lo general resulta en un mal pronóstico. Una de las características principales de los tumores malignos es la pérdida de adhesividad celular que permite a las células separarse y colonizar otros tejidos.⁶

En la metástasis están implicadas las vías de proyección que son conocidas generalmente como: vía nerviosa, conectiva, linfática, hormonal y sanguínea. Aunque, debemos aclarar que en las tres últimas vías señaladas, sólo se produce la expansión del tumor, dentro de estas propias vías; por ejemplo, un cáncer de cualquier tejido, órgano o glándula no provoca ni genera leucemia, ni esta forma tumores externos a la vía sanguínea.⁷

Cuando ya están las células tumorales en el torrente linfático o sanguíneo, tienen que sobrevivir en primer lugar al ataque del sistema inmune y después adherirse a las paredes del vaso en una zona distante y por último, extravasarse. El establecimiento de metástasis

en este proceso es muy difícil y poco eficiente, ya que se ha calculado que menos de un 0,05% de ellas lo consiguen. Por lo tanto, el riesgo de metástasis depende, obviamente del número de células de tumor primario que alcancen el torrente circulatorio. Por esto, se ha estimado que un tumor primario de 1cm de diámetro, es capaz de dar lugar al paso de millones de células a la sangre cada día. Esto no quiere decir que, el establecimiento o parada de un grupo de células tumorales o tan sólo una de ellas, en una cierta zona y su colonización inicial, indique necesariamente que se vaya a desarrollar una metástasis; dicho anteriormente, estas células pueden quedar en etapa latente en un periodo variable, sin proliferar, con motivo de la ausencia de las señales adecuadas, tiempo a lo largo en el que se pueden destruir por varios mecanismos inmunológicos o incluso apoptosis.³

2.6. Terapias contra el cáncer

A pesar de los múltiples intentos de mejorar los tratamientos y de los avances que se han realizado en la investigación, la realidad es que no se encuentra una terapia eficaz contra el cáncer. Generalmente a nivel mundial la incidencia y la mortalidad del cáncer siguen aumentando, aunque se han logrado importantes resultados frente a algunos tipos. Se ha logrado una mejoría en el porcentaje de curaciones de leucemias y algunos linfomas con los avances en la quimioterapia y en otros tratamientos coadyuvantes como los trasplantes de médula ósea. También se ha avanzado de una forma importante en el tratamiento de los cánceres de testículo, osteosarcomas y renales en niños y jóvenes.³

En cambio en cánceres más importantes (colon, cuello uterino, estómago, ovario) los avances son más pequeños o nulos prácticamente (melanoma, cerebro, mama, hígado, pulmón y páncreas). En contra, han intervenido usos que constituyen factores de riesgo como el consumo de tabaco y la excesiva exposición a la radiación solar, además del aumento de costumbres o la persistencia. A favor contribuyen las campañas de concienciación sobre algunos hábitos y la mejora en la detección precoz, todo esto relacionado con la dieta, como en casos de tipo sexual, cáncer de cuello uterino o cáncer de colon.³

El principal impedimento frente al cáncer, siendo para todas las terapias, es la necesidad de eliminar absolutamente todas las células cancerosas, ya que una sola célula que sobreviva a

la terapia puede dar lugar a un nuevo tumor, debido a su capacidad de proliferación. Otro problema relacionado con los tratamientos, es su falta de especificidad, ya que no distinguen las células cancerosas de las sanas. Una célula que funciona de forma anómala, y en la cual los procesos fisiológicos que tienen las células normales están fuera de control, es una célula cancerosa. En cambio, a diferencia de las células que son infectadas por microorganismos como hongos o bacterias o virus, en las células cancerosas no se producen procesos distintos ni existen moléculas muy diferentes que puedan ser dianas específicas de vacunas o fármacos.³

Una vez identificado y diagnosticado un cáncer, la cuestión más urgente es saber si la enfermedad se ha extendido a órganos y ganglios linfáticos distantes o está localizada.³

Una terapia utilizada actualmente es la cirugía oncológica, cuyo objetivo es el tratamiento quirúrgico de los tumores. Presenta ocho objetivos: diagnóstica, que permite obtener muestras, las cuales proporcionarán el diagnóstico histológico del tumor; preventiva, con la extirpación de un tumor benigno que se prevé que en un tiempo, puede degenerar en una neoplasia; de estadiaje, determina la extensión de la enfermedad y proporciona información sobre la localización, avance y pronóstico del tumor; curativa, una intervención segura en el tratamiento de tumores sólidos limitados en la zona de origen; de apoyo, con el implante de equipos de soporte que facilitan la aplicación de tratamientos de soporte; cirugía paliativa, cuando la enfermedad está en un estadio avanzado, ofrece la posibilidad de intervenir con el objetivo de disminuir el tamaño del tumor, mejorar la calidad de vida, prevención de complicaciones y obtener periodos de supervivencia mayores y por último tenemos como objetivo la reconstructiva, con finalidad de mejorar o restaurar la función de un órgano o la apariencia del paciente o de una zona del cuerpo.¹ Aproximadamente en el 50% de los pacientes, la intervención quirúrgica de los tumores primarios no es efectiva o curativa por la existencia de micrometástasis ya en este momento. La eliminación de áreas de diseminación regional del tumor puede ayudar a la curación, aunque lo más probable es que si existen éstas, también haya metástasis a distancia, aunque no sean visibles. También la cirugía se utiliza en ocasiones con finalidad curativa en la eliminación de metástasis, como efectiva en ciertas urgencias (obstrucciones, perforaciones, hemorragias) producidas por tumores, con fines reconstructivos, o incluso, para alargar la vida de pacientes sin posibilidades de

curación.³ Otra terapia en uso es la radioterapia, que se basa en impedir la proliferación de las células cancerosas mediante la irradiación con rayos X y rayos γ a partir de un origen radiactivo para paralizar la proliferación de células cancerosas, reduciendo la tasa de mitosis o frenar la síntesis de ADN. Para realizar esta terapia, se posee de un aparato de alta tecnología, llamado acelerador, que tomando de inicio material radiactivo, normalmente cobalto, emite radiaciones ionizantes, cuyo poder de penetración en los tejidos está relacionado a la energía del aparato que se utiliza, actuando a la profundidad deseada para radiar el órgano afectado. Es un tratamiento de acción local.¹ El problema obvio es que los tumores están rodeados de células sanas y aunque las técnicas son mejores, ésta sigue siendo una terapia limitada por los efectos secundarios. Los resultados, obviamente, dependen de la naturaleza, localización y tamaño del tumor. Es muy importante la respuesta celular a la radiación y esta dependerá de su propio genotipo como de la dosis que reciba. En un principio todas las moléculas de la célula son potencialmente dañadas por la radiación, las lesiones en el ADN son las dianas críticas de la radiación y las que causan muerte celular. Los efectos de esta terapia pueden ser indirectos, si altera otras moléculas provocando la formación de radicales libres que luego dañarán el ADN o, directos, dañando a este. El ADN dañado, puede a veces ser reparado y si esto es así, la célula logrará sobrevivir sin alteraciones. En cambio, si la célula es incapaz de reparar correctamente los cambios que el ADN ha sufrido debido a mutaciones o si es el daño es excesivo, pueden pasar dos opciones: primera, la supervivencia precisamente por alteraciones en la fase de apoptosis o segunda, muerte celular por apoptosis.³

Otra terapia es la antihormonal que se basa en inhibir la acción de hormonas como los estrógenos o los andrógenos, ya que estos aumentan la proliferación de las células tumorales en ciertos tipos de cánceres. Por un lado, inducen la secreción de factores de crecimiento por las células epiteliales de la mama, que son estimuladas por estos mismos factores. De un modo paracrino, son capaces también de aumentar la producción de factores de crecimiento por las células estromales que rodean al tumor, factores que estimularán a las células cancerosas epiteliales. De esto se deduce que la inhibición de la acción de los estrógenos podría sustituir una terapia eficaz, contra el cáncer de mama.³ Con esta terapia se han encontrado avances también en el cáncer de próstata, ya que algunos andrógenos estimulan la proliferación del epitelio prostático. Otro aspecto importante para

el tratamiento del cáncer hormonodependiente se basa en el hallazgo de que la glándula pituitaria se vuelve desensibilizada por estimulación prolongada con la hormona peptídica LHRH, las formulaciones de liberación sostenida de agonistas de LHRH altamente potentes, ejercen sus efecto a través de la inhibición de la síntesis de andrógenos testiculares en hombres y la síntesis de estrógenos ováricos en mujeres.⁸

Por desgracia, hasta ahora sólo ha tenido efectos transitorios el tratamiento hormonal. Tras un periodo en que se inhibe de forma eficaz el crecimiento celular, las células, en este caso del cáncer de mama se hacen resistentes, debido posiblemente a mutaciones en el propio receptor de estrógenos. Se han encontrado formas mutadas de este receptor en tumores de mama que son incapaces de unir estos compuestos y que tal vez, sean permanentemente activas, actuando de una manera independiente de la unión a hormona.³

El uso de agentes químicos citotóxicos que destruyen las células cancerosas ha formado la gran esperanza en el tratamiento del cáncer desde hace décadas, esto es llamado quimioterapia y compone la principal forma de tratamiento en el cáncer y una de las más importantes en tumores localizados.¹ Los agentes quimioterápicos deben actuar con cierta especificidad, que permita una ventana terapéutica, quiere decir, una situación en que las dosis utilizadas supongan más beneficio por la destrucción de las células cancerosas que efectos tóxicos por su acción sobre las células no tumorales. Los mecanismos de acción de los citostáticos son: dañar el ADN ya formado, interfieren en la formación de ADN y dañan el huso mitótico. Por desgracia, estos agentes no actúan sólo sobre las células cancerosas, sino también en las células del organismo que tengan potencial de dividirse.¹ Se emplean terapias combinadas con objeto de aumentar la eficacia y disminuir el desarrollo de resistencias, al mismo tiempo reduciendo las dosis de cada uno a los límites aconsejables de sus toxicidades. La mayoría de las veces se utilizan diferentes terapias de un modo consecutivo. Aunque de una forma general los resultados obtenidos con la terapia de quimioterapia quedan distanciados de ser los deseables, existen actualmente unos 50 quimioterápicos en uso clínico con los que se intentan obtener los mejores beneficios frente a determinados cánceres. Con estos y a la espera de nuevos, se trabaja estudiando las combinaciones óptimas, protocolos, dosis y la búsqueda de derivados que presenten una mayor eficacia y menor toxicidad.³

La terapia de quimioterapia se puede utilizar, de forma parecida a la radioterapia, como adyuvante a la cirugía, posterior o anteriormente a ésta. También se utiliza como tratamiento primario en algunos tipos de cáncer como diferentes tipos de linfoma, carcinoma microcítico de pulmón, tumor de Wilms o en pacientes con enfermedad avanzada en los que no se puede aplicar ninguna otra terapia. Además, se suele utilizar la quimioterapia para disminuir el impacto mutilante de la cirugía frente a carcinomas de laringe, vejiga o mama frente a distintos sarcomas. En algunos casos, como leucemias, linfomas y cáncer de testículo, se obtienen resultados muy favorables, en cambio otros, como el melanoma o cáncer de páncreas, no muestran respuesta a la quimioterapia. Actualmente esta terapia cura a un 15% de los pacientes con cáncer avanzado, casi todos jóvenes.³

Las células tumorales se vuelven resistentes a la acción de los agentes quimioterápicos, lo que conlleva una pérdida de eficacia de los tratamientos. Por este motivo, se encuentra el mayor obstáculo en la curación del cáncer. En ocasiones, estas células no responden al tratamiento, bien porque no metabolizan de forma conveniente el fármaco o no lo absorben o porque lo degradan con rapidez. Por otro lado, puede ser debido a que las vías de administración, el momento del tratamiento o la dosificación no sean los correctos, o que la propia vascularización o tamaño del tumor impidan la correcta absorción del fármaco por las células tumorales. Lo más común es que la resistencia surja durante la duración del tratamiento. Una de las grandes limitaciones de la quimioterapia es la toxicidad, provocado por la falta de especificidad de los fármacos y ésta imposibilita la mayoría de las veces la utilización de las dosis ajustadas para curar.³

Es evidente que al mismo tiempo que aumenta nuestro avance nuestro conocimiento en la biología del cáncer, incrementan las alternativas de entrar en el desarrollo de este grupo de enfermedades. Aparte de las esperanzas volcadas en las terapias emergentes, el nivel de conocimiento que la investigación biológica ha formado sobre los mecanismos y los genes de la enfermedad del cáncer, conlleva un claro avance. Tenemos un mayor conocimiento que hace tan sólo veinte años.³

La dificultad de eliminar de una manera específica las células cancerosas hace que dominar el cáncer sea una meta más realista que conseguir su curación y aún así resulta muy difícil.

Esto se basaría en cambiar este grupo de enfermedades, o casi todas ellas, siempre y cuando se detecten a tiempo, en enfermedades crónicas, con las que se pueda vivir o convivir a lo largo de muchos años con una calidad de vida y ritmo próximos a la normalidad.³

No existe respuesta de cuando alcanzaremos esta situación, pero probablemente aún nos queda un camino largo. La forma de lograrlo la conocemos: la investigación clínica y básica.³

2.7. Investigación en enfermería

La investigación científica es una aspiración de incrementar lo que se conoce, normalmente referido como conjunto de conocimientos, a través del descubrimiento de nuevos hechos y uniones mediante un proceso de indagación científica y sistemática: proceso de investigación o la metodología de la investigación. La metodología científica incluye: delimitación del marco teórico, formulación de hipótesis, objetivos de la investigación, diseño de investigación, recogida de datos, análisis de datos e interpretación y discusión de los resultados. Es un proceso de racionalidad.

La investigación en enfermería se encarga de la investigación sistemática de la práctica de enfermería por sí sola, y del efecto que esta tiene en la aplicación o práctica en el cuidado del paciente, de la comunidad, del individuo o de la familia, esto no significa que la investigación en la administración de servicios de enfermería o la educación en enfermería no sea vitalmente importante, si no que no puede considerarse de forma estricta como investigación en enfermería, se tomaría como investigación en enfermería concretamente hablando de las cuestiones centradas en la práctica de enfermería. Puesto que es una disciplina que se basa en la práctica, el objetivo de la investigación es crear y mantener una sólida base científica para ésta y se logra a través de la generación y validación de conocimientos que promuevan mejores resultados en los cuidados del paciente. Si enfermería no tuviese una base científica, solo se basaría en repetir comportamientos y procedimientos fútiles que no contribuirían a una práctica efectiva, ni promoverían el bienestar del paciente.⁹

2.8. Células madre cancerosas

Estudios recientes han sugerido que las células madre cancerosas (CSC, del inglés “cancer stem cells”) son células inmortales que inician el tumor, pueden auto-renovarse y tener capacidad pluripotente. Estas células han sido identificadas en múltiples neoplasias malignas incluyendo leucemia y varios tipos de cánceres sólidos. Fue en el año 1983 cuando se reconoció que las células dentro de los tumores, poseen diferentes características y funciones en cuanto a proliferación y diferenciación. En el año 1997, dos científicos canadienses, Bonnet y Dick identificaron estas células cancerosas en la investigación de la leucemia. Estas solo constituyen un 0.05-1% del total de células que hay en el tumor.

Debido a sus características extraordinarias, se piensa que las CSCs son la base para la iniciación tumoral, desarrollo, metástasis y recurrencia. Esta hipótesis ha atraído mucha atención debido al potencial de descubrimiento y desarrollo de terapias y la identificación de moléculas clave involucradas en el control de las propiedades únicas de las poblaciones CSCs. En los últimos años, se ha invertido una enorme cantidad de esfuerzo en el desarrollo de nuevos medicamentos, como nanomedicinas, que pueden tomar ventaja en el “talón de Aquiles” de las células madre cancerosas, dirigiéndose a los marcadores moleculares de la superficie celular o a varias vías de señalización. Se han descubierto nuevos compuestos y se han identificado estrategias terapéuticas que selectivamente dirigen CSCs, algunos los cuales han sido evaluados en preclínica y estudios clínicos. En esta revisión narrativa, revisamos las características de las células madre cancerosas, los nuevos hallazgos relacionados con la investigación de la hipótesis de las CSC, las vías que participan en la regulación del desarrollo de las poblaciones de estas células, los marcadores específicos de estas y los avances en los estudios de las terapias contra las CSC,¹⁰ ya que se muestra como gran progreso en la lucha contra el cáncer y realmente no está puesto en conocimiento a nivel global.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Dar a conocer y describir las células madre cancerosas, así como las terapias en investigación.

3.2. Objetivo específico

- Enumerar y describir las características de las células madre cancerosas.
- Conocer los marcadores específicos más importantes y vías de señalización.
- Enumerar y conocer las distintas terapias en investigación para combatir las células madre cancerosas.

4. METODOLOGÍA

El tipo de estudio de nuestro trabajo es una revisión bibliográfica narrativa. El objetivo ha sido realizar una búsqueda bibliográfica de artículos o revisiones que mostraran la descripción, características, marcadores, vías de señalización y terapias de las células madre cancerosas.

La búsqueda se realizó a fecha de 3 de enero del año 2017 con un vocabulario libre formando cadenas de búsqueda para cada una de las distintas bases de datos utilizadas.

A continuación presentamos las diferentes bases utilizadas:

Pubmed: Este sistema de búsqueda es un proyecto realizado por la National Center for Biotechnology Information (NCBI) en la National Library of Medicine (NLM). Da paso al acceso de bases de datos bibliográficas agrupadas por la NLM: Medline, PreMedline, Genbank y Complete Genoma. Además de esto Medline contiene subbases: Bioethics, Complementary Medicine, AIDS, Dental Journals, Cancer, Pubmed Central y Nursing Journals que podemos también consultarlas individualmente. Es la base de datos más importante de la NLM y además dispone de varias cadenas de búsqueda.

Para esta base hemos realizado la siguiente cadena de búsqueda, en la que hemos hecho uso de tesauros de pubmed (términos estandarizados) y códigos de campo para los términos estandarizados ([mj:noexp]) y para términos libre ([tiab]). Esto se emplea para especificar la búsqueda y acortar los resultados. La cadena de búsqueda utilizada ha sido la siguiente:

(cancer stem cells [mj:noexp]) and (cancer [mj:noexp]) and (therapy [tiab])

Cuiden: Es una Base de Datos Bibliográfica, creado por la fundación Index y ésta incluye producción científica sobre cuidados de salud en el espacio Iberoamericano científico, tanto de promoción de la salud, enfoques metodológicos, históricos, culturales o sociales y contenido clínico-asistencial en todas sus especialidades.

Para esta base hemos realizado la siguiente cadena de búsqueda, en la que solo utilizamos términos estandarizados y el uso de prioridad “and”.

Stem and cells and cancer

Cinahl (EBSCO): Es una Base de Datos específicamente generada para responder a las necesidades de los profesionales de fisioterapia, terapia ocupacional y enfermería, así como otros también relacionados. Ésta da acceso a casi todas las revistas sobre fisioterapia, terapia ocupacional y enfermería, publicadas todas en inglés, así como revistas procedentes de otras 17 disciplinas o campos relacionados con la salud.

Para esta base de datos hemos realizado la siguiente cadena de búsqueda, rellenando los distintos campos de búsqueda con términos estandarizados.

Cancer stem cells AND cancer AND therapy

Criterios de inclusión/exclusión:

- Población de estudio: sin restricción.
- Restricción de idioma: no existen artículos en español en ninguna de las bases, sólo en Cinahl filtramos los artículos con idioma en inglés debido al gran número que fueron como resultado de la búsqueda. Se descartaron artículos con idioma en polaco, chino y japonés.
- Restricción de tiempo: en pubmed filtramos con cinco años hasta la actualidad, con objetivo de acortar el número de resultados. En Cuiden no hubo restricción de

tiempo y en Cinahl filtramos con un año hasta la actualidad debido al gran número de resultados con filtro de cinco años.

- Tipo de estudio: sin restricción.
- No hubo restricciones de texto completo o texto libre.
- Las palabras clave figuraban en el título, resumen, texto o palabras clave del estudio.

Las bases de datos nacionales fue Cuiden. Las bases de datos internacionales fueron Cinahl y Pubmed.

Entre otros recursos utilizados se encuentran libros obtenidos de la biblioteca de la Universidad de Jaén y páginas web como la AECC, obtenidas a través de google y un artículo de revisión, todo esto para realizar la introducción.

Para la realización de la bibliografía se emplea Vancouver, como norma de publicación.

En cuanto a las limitaciones encontradas con el tema elegido para la búsqueda es la falta de artículos, revisiones o resultados en idioma español, ya que todos los resultados escogidos son en inglés.

A continuación presentamos el diagrama de búsqueda bibliográfica de las bases de datos:

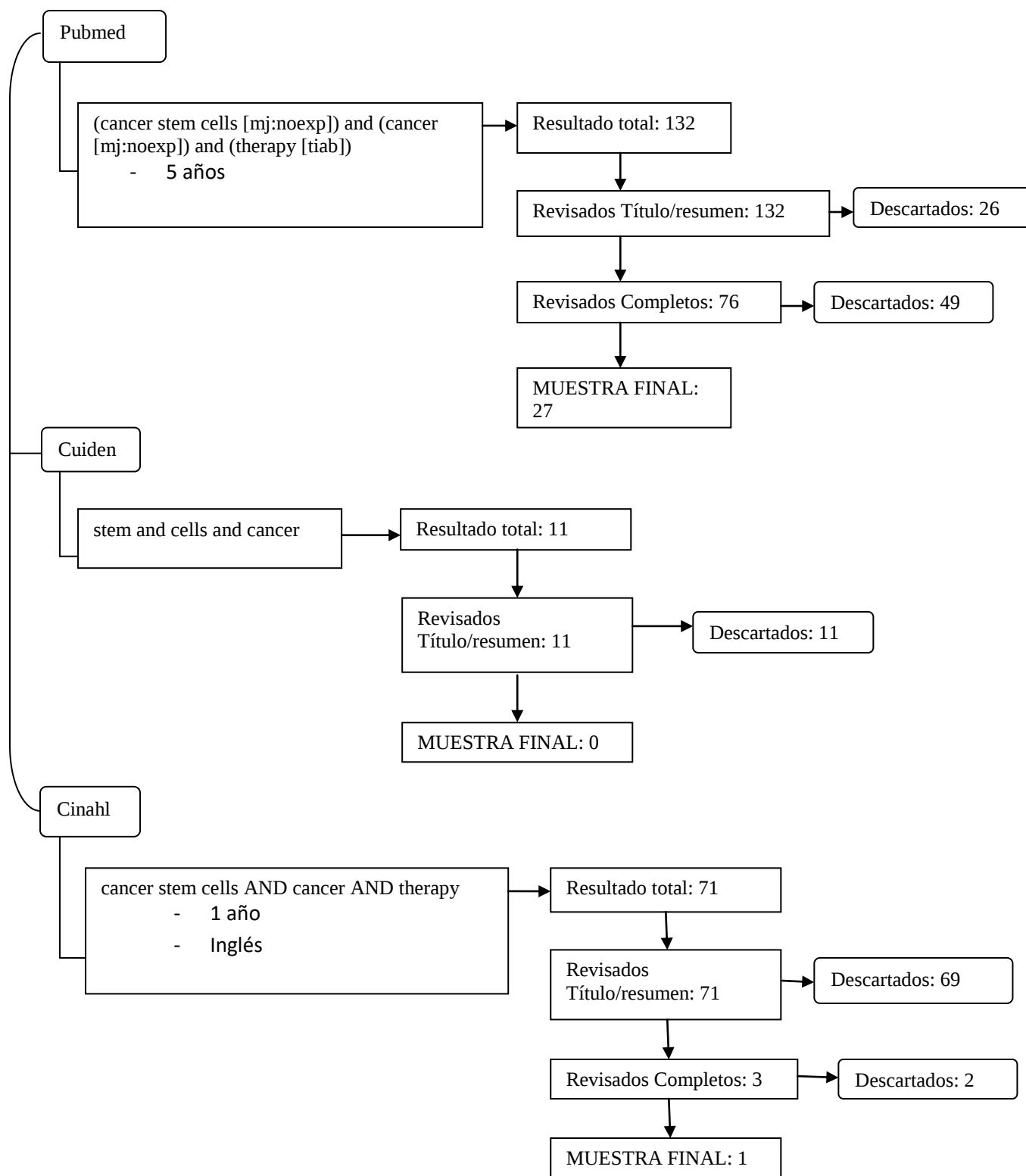


Diagrama 1 Metodología resultados. Fuente: elaboración propia.

5. RESULTADOS

5.1. Definición

En 1875 Julius Cohnheim introdujo una teoría en la que exponía que los tumores pueden surgir de células madre provenientes del desarrollo embrionario, pero el concepto de células madre cancerosas (CSC) fue investigado por primera vez en 1994. A continuación, en 1997 se aislaron por primera vez las células madre leucémicas y en 2003 las CSC de tumores sólidos de mama, fueron aisladas y caracterizadas. En el Consenso de American Association for Cancer Research (AACR) de 2006 se describió que las células madre cancerosas son un tipo de células que poseen propiedades como células madre, autorrenovación y pluripotencia.¹¹

Las células madre cancerosas, como su nombre se refiere, son una subpoblación de células cancerosas similares a las células madre humanas y han sido identificadas en graves tumores sólidos y hematológicos. Estas células tienen la capacidad de autorrenovación, diferenciación en múltiples líneas de células cancerosas, iniciar la formación, metástasis, presentan marcadores específicos de superficie y una extensa proliferación.^{12,15,16}

Las CSCs constituyen sólo un pequeño porcentaje (0,05-1%) de las células cancerosas que componen la masa del tumor, que está conformado por una población heterogénea de células que comparten un único microambiente tumoral. Las CSC presentan una elevada tumorigenicidad y resistencia a la radioterapia y quimioterapia, por lo que juegan un papel crítico en la progresión del cáncer y en la respuesta terapéutica.^{13,14,17}

Estudios han demostrado que aunque las CSCs y sus progenies no tumorigénicas dentro del mismo clon comparten genotipo común, presentan diferentes perfiles epigenéticos que potencian múltiples vías de señalización. Muchas de estas vías confieren a las células adaptación al estrés microambiental incluidas inflamación, hipoxia, bajo pH, escasez en nutrientes y terapias anticancerígenas. Las CSCs son heterogéneas. Las CSCs procedentes del primer tumor o tumor de origen y las CSCs procedentes de tumores metastásicos son diferentes.^{16,17}

Cada tumor de cada paciente es único en su complejidad en los cambios genéticos y diversos clones divergentes de células cancerosas coexisten en un solo tumor. Este enorme nivel de

detalle y la complejidad genética hacen extremadamente difícil diseñar e investigar nuevos diagnósticos y terapias anticancerígenas.¹²

Con referencia a lo anterior, véase *Figura 1*.

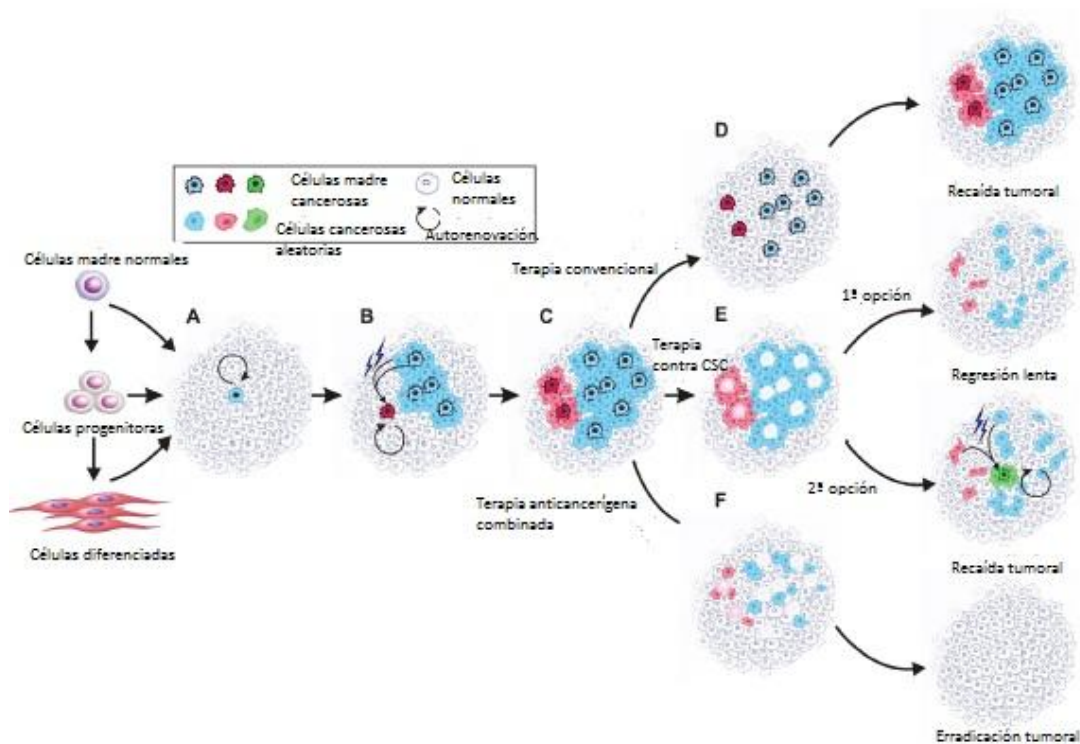


Figura 1: Esquema de la actual teoría de las células madre cancerosas. A, una CSCs se origina debido a mutaciones en células madre normales, células progenitoras y/o células diferenciadas; B, la célula madre cancerosa creada, se divide asimétricamente y genera CSCs y células cancerosas aleatorias diferenciadas que pueden adquirir mutaciones posteriormente. Al mismo tiempo, se puede formar una nueva CSCs a partir de CSCs mutadas o células cancerosas aleatorias; C, coexisten diferentes tipos de CSCs y son responsables de la heterogeneidad tumoral observada; D, la quimioterapia convencional mata a las células cancerosas diferenciadas, pero deja gran parte de CSCs intactas, lo que conlleva la recaída del tumor; E, la muerte de las CSCs conduce a regresión tumoral gradual, durante el cual surgen nuevas CSCs a partir de células cancerosas mutadas y así, causar la recaída tumoral; F, dirigida tanto a las CSCs como a las células cancerosas diferenciadas, puede dar lugar a la erradicación tumoral. *Fuente: Modificado a partir de*¹⁸.

Los tumores pueden poseer células similares en fenotipo a las células madre y estas células madre cancerosas son el origen del tumor. Algunos científicos explican esto por modelos de inicio del tumor: el modelo estocástico, modelo de jerarquía y el modelo de evolución clonal. En el modelo estocástico, los tumores son descritos como tejidos homogéneos. Cuando estos tejidos se activan por factores intrínsecos y extrínsecos, algunas células con la

habilidad de iniciar tumores pueden tener fenotipos de células madre o células del tallo en este caso. Esto significa que los tumores pueden ser iniciados por cualquiera de las células madre o del tallo restantes después de la terapia convencional.^{12,13,14,15,16,17} (Figura 2).

Por el contrario, otros científicos exponen el modelo de jerarquía, tumores y tejidos similares que poseen jerarquía similar, consistiendo tanto las células del tallo y células altamente diferenciadas. (Figura 2). El modelo de evolución clonal es similar al modelo estocástico o la combinación de los modelos estocástico y jerárquico. Ambos modelos infieren en que los tumores son iniciados por determinadas células, las cuales son llamadas células tallo o madre.¹⁷

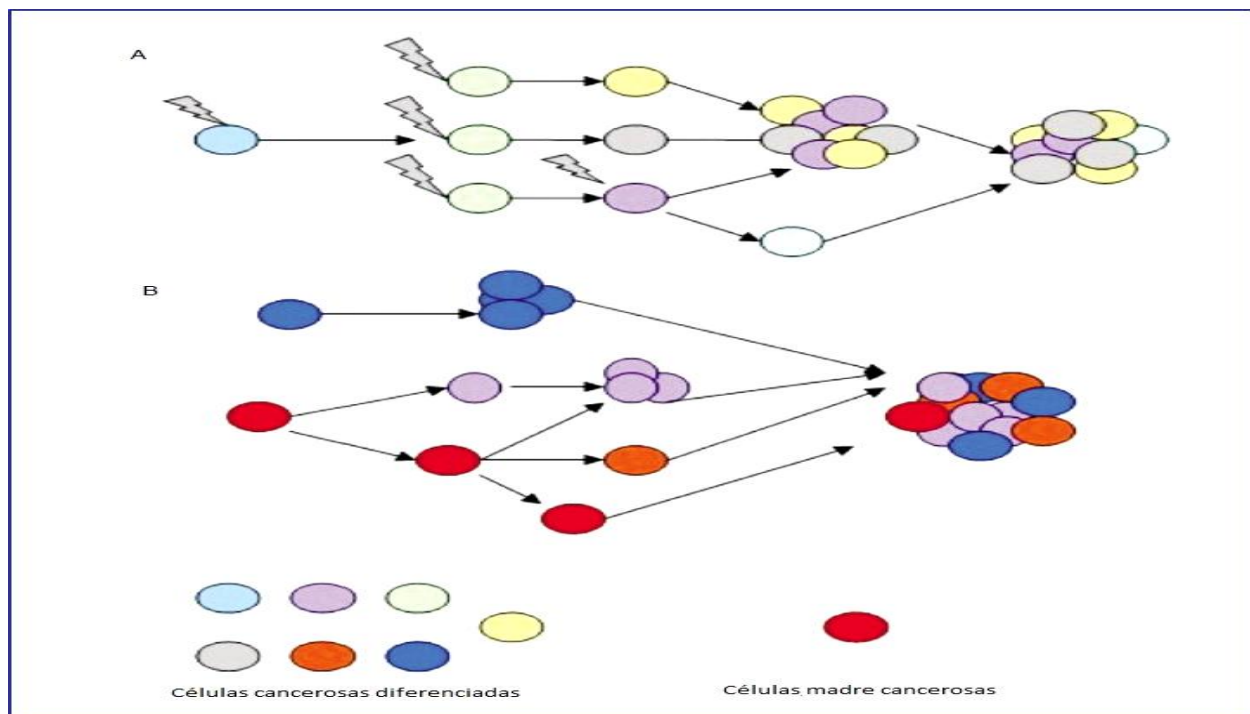


Figura 2: Modelos de iniciación maligna. A, el modelo estocástico muestra que las células cancerosas son una población homogénea. B, el modelo jerárquico indica que los tejidos tumorales tienen una jerarquía de desarrollo análoga a los tejidos normales. Fuente: Modificado a partir de¹².

Actualmente, se utilizan tres métodos que originalmente se desarrollaron para el análisis de células madre adultas. Estos métodos son: el ensayo de mamásfera, ensayo de expresión de marcador de superficie celular y tumor in vivo. El ensayo de iniciación se ha empleado comúnmente para la evaluación relacionada con CSCs. Entre ellos, el ensayo de iniciación tumoral in vivo, que implica el xenotransplante de células cancerosas clasificadas en ratones

inmunodeficientes, ha sido considerado como el único “patrón oro” para definir CSCs humanas.¹⁸

5.2. Características de las CSCs

A continuación exponemos las diversas características de las CSCs: ^{12,19}

- Iniciar un tumor y esto sólo requiere de un pequeño número de CSCs.
- Poseen distinguidos y específicos marcadores, por los cuales, pueden ser aisladas.
- Pueden diferenciarse, con división asimétrica y es responsable de dar lugar a células hijas diferenciadas que constituyen la mayor parte del tumor y se caracterizan por una propagación rápida y un potencial proliferativo limitado o nulo en el caso de células progenitoras y en la masa tumoral.
- Poseen capacidad de autorrenovación, CSCs están formadas para durar toda la vida y poseen la capacidad de renovarse indefinidamente con un estado indiferenciado.
- Pueden ser hereditarias una generación tras otra.
- Tienden a ser resistentes a las terapias convencionales incluidas quimioterapia y radioterapia y el fracaso de eliminar las CSCs con estas terapias puede causar recurrencia. Esto se debe principalmente a su infrecuente replicación, mayor activación de los mecanismos de reparación del ADN (resultando en una menor tasa de apoptosis), sistema activo de eflujo de fármacos y aumento de las defensas contra especies reactivas de oxígeno. Son las principales fuentes de recurrencia tumoral y metástasis, ya que confieren resistencia a los químicos por diversas estrategias. El cáncer volverá a ocurrir meses o años después del tratamiento.
- Promueve la angiogénesis durante el desarrollo del tumor en algunos cánceres como el glioma.
- Dormancia o inactividad, una de las características de las CSCs es su habilidad para permanecer inactivas durante largos periodos, esta latencia o falta de replicación hace que escapen a las terapias tradicionales que van dirigidas a células con alta tasa de replicación.

5.3. Marcadores y transportadores

Las CSCs presentan una serie de marcadores específicos que se han utilizado para aislar a esta población celular como son CD34, CD44, CD123, Oct4, Sox2, Nanog, c-kit, ABCG2 y ALDH.¹⁴

El marcador de CSC más utilizado es el ensayo Aldefluor, que se basa en la alta actividad enzimática alta de aldehído deshidrogenasa (ALDH) que presentan las CSCs. La actividad enzimática de Aldehído deshidrogenasa 1 (ALDH1) se considera un marcador interno para las células madre normales, malignas y las células progenitoras. Los altos niveles de ALDH1 se correlacionaron con la resistencia a la terapia, el fenotipo agresivo y un peor resultado clínico en múltiples cánceres, incluyendo esofágico y de mama. Además, las células cancerosas de los tumores de próstata, pulmón, mama, cerebro y líneas celulares con actividad aumentada de ALDH tienen propiedades de células madre incluyendo alto potencial clonogénico in vitro, capacidad para reiniciar tumores trasplantables in vivo y dar una población heterogénea de células cancerosas. Las funciones enzimáticas y no enzimáticas de ALDH1 y ALDH3A1 desempeñan un papel clave en la respuesta celular al estrés oxidativo.^{14, 15,20}

La actividad de ALDH puede ser importante para la regulación de la radiosensibilidad celular. La expresión de ALDH1A3 se incrementa notablemente en los gliomas de alto grado, mostrándose radorresistente. Un alto nivel de expresión de ALDH1 es predictivo de mala respuesta a la quimorradioterapia preoperatoria en pacientes con cáncer de esófago. El aumento de la actividad de las isoformas ALDH1A1 y ALDH3A1 permite que las células cancerosas metabolicen diferentes agentes quimioterápicos, como la ciclofosfamida y sus análogos 4-hidroperoxiciclofosfamida.^{14,15,20}

Los transportadores ABC son conocidos por su contribución a la resistencia a múltiples fármacos en diversos cánceres humanos. La familia de transportadores ABC incluye 49 proteínas y tres de ellas fueron ampliamente investigadas como reguladores de la resistencia a multirresiduos en tumores. Las poblaciones de las células madre cancerosas en diferentes tipos de tumores expresan un alto nivel de transportadores ABC, proporcionando un alto nivel de resistencia a los fármacos.^{14,15,20}

El ABCG2, un miembro de los transportadores ABC, se encarga de bombear una variedad de compuestos endógenos y exógenos fuera de las células, es reconocido como un marcador universal de células madre normales (SC) y juega un papel importante en la promoción de la proliferación de SC. Además, es también marcador de CSCs.¹⁶

Los marcadores de CSC podrían usarse para las respuestas de tratamiento de predicción, por medio de la identificación de la presencia de subtipos específicos de CSC, sensibles a los agentes terapéuticos y teniendo un valor pronóstico que permita la evaluación del tamaño de la población de CSCs dentro de cualquier tumor. Sin embargo, no se han establecido patrones de localización definidos cuando se evalúa la distribución in situ de marcadores CSCs. Además, los marcadores usados para clasificar las células iniciadoras del supuesto cáncer, incluyendo CD24, CD44 y CD133, también se expresan en células normales.¹⁶

5.4. Vías de señalización de las CSCs

Debido a que CSCs derivan de células madre normales y/o de sus progenitores, se ha intentado vincular las vías de transducción de señales a la autorrenovación de células madre cancerosas, a través, de división celular simétrica y asimétrica. Esas vías son las mismas que coordinan el desarrollo embrionario y la reparación tisular, en concreto, las vías Wnt, Hedgehog y Notch.^{17,18,21,22}

Vía Wnt: La familia Wnt comprenden los factores de crecimiento y la señal de estabilización del co-activador transcripcional, β catenina. Esta vía regula la expresión genética esencial para la proliferación celular, supervivencia y diferenciación. La Wnt funciona en el establecimiento del huso mitótico y también regula la división celular asimétrica. La diferenciación hematopoyética normal está regulada por la señalización Wnt y, asimismo, se ha demostrado un papel para su señalización en la leucemogénesis. En cuanto a su influencia e implicación en ciertas neoplasias malignas, la vía Wnt fue incriminada por estar relacionada con el cáncer colorrectal, el meduloblastoma y la leucemia linfoblástica.

En resumen, el papel de la señalización de Wnt en el crecimiento de tumores mediados por CSCs es de gran alcance y ciertamente complejo, ya que en algunos casos la vía puede promover la diferenciación y en otras partes, la proliferación en células madre normales. El contexto tisular puede explicar qué es lo que predomina.

Vía Hedgehog: La vía de señalización Hedgehog (Hh), es esencial para el mantenimiento de células madre y ha sido implicada en la tumorigénesis de diversas neoplasias malignas.

Las CSCs expresan componentes Hh funcionales y la modificación de tales altera la formación de esferas y/o tumorogénesis. Hedgehog es una molécula responsable de una plétora de efectos sobre el desarrollo temprano de diferentes partes del cuerpo. El mensaje de los receptores de Hedgehog se transmite a través de las moléculas mensajeras. La hiperactivación de la vía de Hedgehog se ha relacionado con varios tipos de cáncer como carcinomas basocelulares, adenocarcinomas gástricos avanzados, cáncer de próstata avanzado y meduloblastomas.

Vía Notch: La vía Notch señala procesos de desarrollo tales como decisiones de destino celular y morfogénesis a través del contacto célula-célula de dos receptores ligados a la membrana, Delta y Notch. Esta vía juega un papel importante en células normales y CSCs. La desregulación de la vía de Notch da como resultado una proliferación anormal, una diferenciación reducida y una apoptosis detenida con implicaciones importantes en una variedad de cánceres tales como: leucemia linfoblástica aguda de células T, cáncer de mama, melanoma, adenocarcinoma de pulmón y meningioma. El cerebro representa otro órgano, en el que la señalización Notch juega un papel importante en el desarrollo de tejidos normales y malignos. La vía de señalización Notch tiene contactos íntimos con las vías Wnt y Hh y promueve la diferenciación intercediendo en ciertos puntos.

Otra vía importante que se está investigando actualmente como un blanco potencial en una serie de neoplasias es la vía de señalización de la interleucina 8 (IL-8), que regula la actividad de las células madre del cáncer.²³

5.5. Microambiente tumoral y nicho

La evidencia reciente indica que las CSCs viven en un “nicho vascular” que promueve su crecimiento a largo plazo y su autorrenovación. Las células endoteliales vasculares se han identificado como un componente crítico del nicho particular de CSCs. Se sugiere que las células madre cancerosas se localizan en la región perivascular. Los vasos sanguíneos están generalmente compuestos de células luminales endoteliales, células murales tales como pericitos y células de músculo liso, con adhesión de células endoteliales en el lado basal y

matrices extracelulares tales como colágeno y fibronectina que cubren las células murales.^{14,20,21}

Este nicho específico está definido por varios factores microambientales tales como la señalización autocrina y estímulos procedentes de fibroblastos estromales, células inmunitarias y matriz extracelular, así como factores fisicoquímicos tales como oxígeno, suministro de nutrientes y pH del tejido. El nicho hipóxico puede proteger a las CSCs de varios ataques ambientales, incluyendo la quimioterapia y la irradiación en unas pocas vías. La hipoxia severa puede hacer que las células sean más resistentes a la radiación en comparación con las células normóxicas. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la hipoxia puede proteger a las células iniciadoras del tumor de las acciones terapéuticas.^{22,24,25,26}

Una amplia gama de factores de crecimiento y citoquinas, producidos por células tumorales, fibroblastos asociados al cáncer, células madre mesenquimatosas y distintos tipos de células inmunes, desempeñan un papel crítico en el mantenimiento de CSCs y la diseminación metastásica. Muchas de estas moléculas no sólo juegan papel en la mediación de la interacción entre CSCs y su nicho o CSCs y no CSCs, sino que también están involucradas en la regulación de la sensibilidad de CSC a la radiación y los fármacos citotóxicos.^{20, 21, 22,24}

Si se considera el tumor primario, se postula que el microambiente tumoral derivará de y/o se asemejará al nicho normal de células madre. Por lo tanto se considera el microambiente tumoral como un estado dinámico que apoya y promueve el tumor, cambiando con la progresión del tumor.^{14, 24,25}

5.6. Terapias contra CSCs.

5.6.1. Antibióticos

Cuando las células madre cancerosas se cultivan en condiciones que promueven la formación de la esfera 3D, seleccionadas para CSCs, las proteínas mitocondriales son inducidas. Estos estudios muestran que los agentes antibióticos que funcionan como inhibidores de la biogénesis mitocondrial, son selectivamente tóxicos para las células madre cancerosas, cuando se cultivan como mamásferas. Los efectos de los antibióticos sobre la biogénesis mitocondrial pueden explicarse por la “teoría endosimbiótica de la evolución mitocondrial”, según la cual las mitocondrias evolucionaron directamente de las bacterias.

Esta es la razón por la que las drogas que se dirigen a la síntesis de proteínas procarióticas interfieren con la biogénesis mitocondrial eucariótica. Es importante, que esto está en contraste con el efecto de los antibióticos, que mejoran la renovación de las células madre no malignas. Varias clases de antibióticos aprobados por la FDA (en inglés “Food and Drug Administration”) inhiben la biogénesis mitocondrial, como un conocido “efecto secundario”, que podría ser aprovechado en su lugar como un “efecto terapéutico”.^{13,17}

Estas cinco clases de antibióticos dirigidos mitocondrialmente incluyen: las eritromicinas, las tetraciclinas, las glicilciclinas, un fármaco antiparasitario y el cloranfenicol. Los datos funcionales se presentan para un antibiótico en cada clase de fármaco: azitromicina, doxicilina, tigeciclina, parmoato de privinio, así cloranfenicol. Es importante destacar, que muchos de estos fármacos no son tóxicos para las células normales, es decir, reducen los efectos secundarios de la terapia contra el cáncer.^{13,17}

Estas clases de fármacos también deben considerarse para estudios de prevención, enfocados en la recurrencia tumoral y la metástasis a distancia.^{13,17}

Las eritromicinas y el cloranfenicol inhiben la biogénesis mitocondrial, impidiendo la traducción de las proteínas mitocondriales.^{13,17}

Las tetraciclinas y las glicilciclinas se unen con alta afinidad a la pequeña subunidad del ribosoma mitocondrial, actuando de la misma manera, que las dos anteriores.^{13,17}

El parmoato de privinio es conocido como inhibidor de la fosforilación oxidativa mitocondrial e inhibe la formación de la esfera tumoral.^{13,17}

La salinomicina, es un antibiótico producido por un estreptomiceto. Se demostró que reducía la formación de mamásfera y el porcentaje de células de cáncer de mama CD44+/CD24-. Además se identificó que alteraba una firma de gen de CSCs asociada usualmente con mal pronóstico.¹⁸

5.6.2. Componentes naturales

Los agentes naturales podrían inhibir la progresión del cáncer, aumentar la sensibilidad del fármaco, invertir EMT (del inglés “Epithelial-mesenchymal transition”) y prevenir la metástasis a través de la modulación de miRNAs, que proporcionará un nuevo enfoque

terapéutico para el tratamiento del cáncer, especialmente cuando se combina con terapia convencional. Como componentes o alimentos naturales tenemos: el kale, pepino, aceite de oliva virgen extra, brócoli y todas las crucíferas, apio, arándanos, granada, el jengibre, cúrcuma, uva roja, té verde, miel, lúpulo de la cerveza, soja, aloe vera, pimienta negra, genisteína, shikonina, brousoflavonol B, topotecan, resveratrol, etc. A continuación, describimos algunas de ellas: ²⁸

La genisteína (una importante isoflavona) inhibe el crecimiento celular e induce la apoptosis (muerte celular) mediante la supresión de la vía de señalización Notch. La isoflavona de soja, genisteína y los ácidos polifenólicos de arándanos reprimen la formación de masas de células cancerosas de mama. ¹¹

El brousoflavonol B, un producto químico purificado de la corteza del árbol de la mora de papel (*Broussonetia papyrifera*), inhibe la expresión del receptor de estrógenos y el crecimiento de células cancerosas de mama e induce la muerte celular apoptótica. ¹¹

La shikonina y el topotecan, como inhibidores de la topoisomerasa I, pueden inducir la apoptosis e inhibir el crecimiento de células cancerosas de glioma y células madre cancerosas de glioma. ¹¹

El resveratrol, un compuesto polifenólico natural, inhibe el crecimiento de CSCs de mama e induce la apoptosis. ¹¹

La curcumina y la piperina, solas o en combinación, pueden suprimir el crecimiento de CSCs de mama. La curcumina, así como sus formas modificadas (análogos o formulaciones encapsuladas en nanopartículas), ha mostrado un gran potencial para inhibir CSCs en varios tipos de cáncer, tanto en cultivos celulares como en modelos de ratón. Este colorante, como remedio natural durante miles de años, ha demostrado una buena tolerancia y no causa una toxicidad significativa. El principal inconveniente de la curcumina como agente quimiopreventivo o terapéutico es su baja biodisponibilidad, pero se ha mejorado mediante el uso de análogos estructurales o formulaciones especiales, como por ejemplo, análogos estructurales, nanopartículas, partículas de lipoides y formulación de lecitina en participantes humanos. ²⁹

El sulforafano, un producto natural que se encuentra en los productos alimenticios (brócoli, por ejemplo) también, parece dirigirse a CSCs porque reduce la formación de mamásfera in vitro y elimina las CSCs en modelos preclínicos de cáncer de mama. La inhibición de la señalización Wnt puede ser responsable de los efectos preclínicos observados.²¹

5.6.3. Compuestos sintéticos e inductores apoptóticos

La aspirina inhibe las CSCs al disminuir la expresión de la proteína Lgr 5 y contribuye a la prevención y tratamiento del cáncer colorrectal.^{11, 15}

La metformina, agente hipoglucémico oral, es el fármaco más comúnmente utilizado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II. Tiene efectos antitumorigénicos, inhibe el crecimiento celular, potencial clonogénico, migración/invasión y capacidad de auto-renovación de CSCs en células cancerosas pancreáticas resistentes a gemcitabina. También se ha encontrado que la metformina inhibe la expresión de los marcadores de superficie CD44 de las CSCs y combinada con la doxorrubicina puede eliminar las CSCs, reducir las masas tumorales, prevenir la metástasis y la recurrencia.^{11,15}

5.6.4. Anticuerpos y proteínas recombinantes

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, que se dirige al factor de crecimiento endotelial vascular y suprime la angiogénesis en los tumores, dando lugar al colapso del nicho CSC.¹¹

5.6.5. Oligonucleótidos

Los MicroRNAs maduros (miRNAs) contienen 18-25 nucleótidos de longitud, son pequeños ARNs endógenos no codificantes de una sola cadena, que regulan la expresión génica por múltiples mecanismos. Los miRNAs están implicados críticamente en la patogénesis, la evolución y la progresión del cáncer. También son cruciales para la regulación de CSCs y el control de procesos de Transición Epitelial a Mesenquimal (EMT) de las células cancerosas. Los miRNAs pueden ejercer un efecto anti o proapoptótico dependiendo de los ARNm dirigidos, siendo selectivamente dirigidos para desencadenar la apoptosis de CSCs.^{11, 28,30}

5.6.6. Inhibidores vías de señalización

La activación de la señalización de Hh (Hedgehog) está implicada en múltiples aspectos de la transformación incluyendo el mantenimiento del fenotipo de células madre cancerosas. Los estudios preclínicos indican que los fármacos terapéuticos dirigidos por Hh bloquean muchos aspectos de la transformación atribuidos a CSCs, incluyendo resistencia a fármacos, recaída y metástasis. Sin embargo, hasta la fecha, los inhibidores de Hh como Vismodegib, Saridegib o Erismodegib han demostrado buena eficacia como monoterapia, en pacientes con carcinoma basocelular y meduloblastoma, pero una actividad limitada en otros tipos de tumores, aunque este es un aspecto aún en estudio.³¹

En cuanto a la vía de señalización Notch, se han evaluado diferentes inhibidores, tales como los inhibidores de la γ -secreteasa y los anticuerpos monoclonales en los últimos años. El Tarextumab, un anticuerpo monoclonal se ha investigado dirigido a la vía Notch, en combinación con fármacos quimioterápicos convencionales.¹⁸

Los inhibidores de la vía de señalización, incluyen inhibidores de moléculas pequeñas (fármacos anti-inflamatorios no esteroideos), agentes molecularmente dirigidos e inhibidores biológicos (anticuerpos, interferencia de ARN y proteínas recombinantes). La vía de señalización de Wnt/beta-catenina regula la renovación de células madre del cáncer y la delección de la beta-catenina da lugar a una pérdida profunda de células madre cancerosas.²³

5.6.7. Sobre marcadores de superficie

Actualmente se están investigando anticuerpos específicos dirigidos a estos marcadores. Se ha demostrado que las células madre cancerígenas CD133+ (presentes en una serie de tumores malignos, incluyendo tumores cerebrales y cánceres colorrectales), son resistentes a quimioterapia y radioterapia, con altos niveles asociados a mal pronóstico. Se estudiaron las células GBM-CD133+ y GBM-CD133- usando nanotubos de carbono de una sola pared que se conjugaron con un anticuerpo monoclonal CD133 y luego se irradiaron con luz láser infrarrojo cercano y demostraron la erradicación selectiva de las células GBM-CD133+.²³

5.6.8. Terapia en inactividad

Existe evidencia de que la inactividad o dormancia, una propiedad que mantiene una célula en un estado no divisor, permite que las células retengan la capacidad de volver a entrar en

un ciclo celular en un momento posterior. Esta característica, es importante en las células madre hematopoyéticas y puede ser un mecanismo que explique la resistencia a la quimioterapia. Un mecanismo para superar la quimioterapia y la resistencia a la terapia de radiación es inducir a las células madre cancerosas, para entrar en la proliferación en un ciclo celular. Se expuso con imatinib a las células de leucemia mieloide crónica CD34+, inactivas y se demostró un notable enriquecimiento.²³

5.6.9. Proteínas

En estudios recientes se muestra el HMGA1 como diana, para las terapias dirigidas a la erradicación de las células madre cancerosas. Se ha identificado un papel único para HMGA1 como regulador principal de la progresión tumoral y un fenotipo de células madre. Se han descrito algunos compuestos que bloquean la función de HMGA1 mediante su reticulación al ADN, aunque ninguno ha demostrado ser específico y algunos están asociados con una toxicidad significativa, que podría resultar de la interrupción de la función de otras proteínas de unión al ADN. Los resultados de los primeros ensayos clínicos con nanopartículas para alterar la expresión génica, han sido alentadores. Otro objetivo, será entregar microRNAs que repriman su expresión y/o traducción.³²

5.6.10. Inmunoterapia

Se espera que la inmunoterapia contra el cáncer se convierta en la cuarta terapia contra esta enfermedad. Los linfocitos T citotóxicos (CTL), juegan un papel esencial en las respuestas inmunes a los cánceres y éstos reconocen a las CSC/células iniciadoras del cáncer (CIC) de una manera específica al antígeno. Se propone la vacunación de péptidos en sitios distantes de lesiones de cáncer usando coadyuvantes apropiados, como anticuerpos y la transferencia adoptiva de CTL específicos diferenciados.³³

5.6.11. Administración de portadores de fármacos

Los sistemas de suministro de fármacos, han atraído mucha atención en los últimos años. Cada vez se han desarrollado múltiples vehículos de administración dirigidos a fármacos/genes, tales como liposomas, nanopartículas magnéticas, nanopartículas conjugadas a ligandos y microburbujas. Estos vehículos están siendo investigados para su

aplicación clínica. El conocimiento de marcadores específicos para CSC mejora la eficacia de los sistemas de suministro de fármacos.³⁴

Las células mesenquimales, en los tejidos tumorales reclutan células inmunosupresoras adicionales. Además, pueden aumentar las proporciones de células madre cancerosas en tumores, promueven EMT y estimulan la angiogénesis tumoral. Las células madre mesenquimatosas se están utilizando como herramientas para la entrega de genes y proteínas terapéuticas y como vectores de drogas para eliminar las células malignas. Las células madre mesenquimatosas pueden migrar hacia los sitios del tumor e injertarse. Por esto, se convierten en un recurso potencial para la eficiencia de los vehículos de entrega en la terapia génica del cáncer. Para unos tipos de cáncer, estas células han sido diseñadas fácilmente para expresar agentes anti-proliferativos, proapoptóticos y antiangiogénicos que se dirigen específicamente a las CSCs.^{34,35}

Destaca el papel como importante biomarcador de CSCs, la glicosilación de proteínas. La alteración de la glicosilación de las proteínas puede constituir la medida necesaria para suministrar selectivamente agentes terapéuticos a las células cancerosas, mejorando así la eficacia y reduciendo la toxicidad de los tratamientos. Estos sistemas de nanoentrega pueden incluir fármacos de quimioterapia convencionales dirigidos a proteínas oncogénicas involucradas en la quimiorresistencia. La introducción de anticuerpos contra los glicopéptidos asociados al cáncer, puede permitir también la inhibición selectiva de vías oncogénicas o la estimulación de respuestas inmunitarias contra células malignas.³⁶

Debido a que los nanomateriales son de pequeña escala y tienen propiedades especiales, se están volviendo más comunes en las aplicaciones de rastreo celular. Los nanocristales, tienen una buena solubilidad y finas propiedades de fotoluminiscencia, lo que los convierte en excelentes perspectivas para el rastreo de las estructuras celulares y células vivas. Sin embargo, la mayoría de los nanocristales son tóxicos para las células, esto sugiere la necesidad de identificar conchas no tóxicas y biocompatibles para estos nanomateriales.¹²

La resonancia magnética (RM) requiere de un medio de contraste magnético eficaz y potentes tácticas de localización. Se han aplicado células madre mesenquimatosas marcadas con nanopartículas de óxido de hierro súper paramagnético (SPION) en la RM. Los investigadores inyectaron en ratas, células madre mesenquimales y después dirigieron las

partículas a un sitio deseado utilizando un campo magnético. También, se utilizó una secuencia de aminoácidos, que media la internalización de las proteínas a la superficie de las nanopartículas súper paramagnéticas y luego se llevó a cabo una investigación de rastreo por RM. Se detectó cáncer epitelial humano, mediante el uso de RM para rastrear nanocompuestos de oro magnético multifuncional conjugado con anticuerpos. Así, después de alterar los anticuerpos para dirigir específicamente CSCs y mejorar el método, estas nanopartículas podrían ser aplicadas potencialmente para rastrear CSCs.¹²

5.6.12. Virus oncolíticos

Se utilizan virus oncolíticos para dirigir la subpoblación de células madre tumorales y así, facilitar la terapia contra el cáncer. Los virus oncolíticos pueden dirigirse tanto al tumor como a las células normales, pueden ser los más efectivos, terapéuticamente. Los virus de reingeniería que utilizan restos de glicoproteínas, pueden tener selectividad para células tumorales “dirigidas” y pueden aumentar la especificidad de virus oncolíticos.^{37, 38}

6. DISCUSIÓN

En nuestro trabajo, dentro de los objetivos principales, tenemos como aspecto importante, recopilar información sobre las distintas terapias existentes en investigación contra las células madre cancerosas.

Tras la revisión y contraste de artículos, encontramos diversas terapias, entre ellas: el uso de antibióticos, componentes naturales, componentes sintéticos e inductores apoptóticos, anticuerpos y proteínas recombinantes, oligonucleótidos, inhibidores de las vías de señalización, sobre marcadores de superficie, terapias en inactividad, proteínas, inmunoterapia, administración de portadores de fármacos y virus oncolíticos.

En cuanto a la terapia con antibióticos se ha demostrado su eficacia en la renovación de las células madre no malignas, su efecto no tóxico para las células normales y reduciendo así los efectos secundarios de la terapia contra el cáncer. Se recomienda su utilización para estudios de prevención en la recurrencia tumoral y metástasis a distancia. La mayoría de ellos actuando sobre las mitocondrias y la salinomycin reduciendo la formación de mammasfera y alterando una firma de gen de CSCs, asociada con mal pronóstico.^{13, 18,27}

Respecto a los componentes naturales, se ha confirmado su efectividad contra el cáncer, combinándolos con la terapia convencional. Es una terapia que no requiere la administración de fármacos o componentes químicos, la mayoría se encuentran en alimentos y no causan toxicidad alguna.^{11, 21, 28,29}

Como terapia de compuestos sintéticos e inductores apoptóticos tenemos dos fármacos, la aspirina, que se ha demostrado su contribución en la prevención y tratamiento del cáncer colorrectal y la metformina en la inhibición del crecimiento celular y su combinación con la doxorubicina, teniendo la capacidad de matar CSCs, reducir la masa tumoral y prevenir la recurrencia y metástasis. Aunque no se ha demostrado la administración de estos fármacos, como terapia única contra el cáncer.^{11, 15}

Encontramos el bevacizumab como un anticuerpo monoclonal, el cual se identificó su supresión en la angiogénesis en los tumores. Sólo hemos encontrado en los artículos a este anticuerpo monoclonal como efectivo contra las CSCs actuando en el nicho.¹¹

Respecto a la terapia con oligonucleótidos, sí hemos contrastado bastante información, en este caso referidos a los microRNAs maduros (miRNAs) ya que estos siendo selectivamente dirigidos, pueden desencadenar la apoptosis de CSCs para la terapia contra el cáncer.^{11, 28,30}

En relación con las vías de señalización hemos encontrado como inhibidores de la vía Hedgehog fármacos como el vismodegib, saridegib o erismodegib que han demostrado efectividad en monoterapia en pacientes con carcinoma basocelular y meduloblastoma.³¹

Como inhibidor para la vía de señalización Notch identificamos el tarextumab, un anticuerpo monoclonal, pero utilizado en combinación con quimioterapia convencional.¹⁸ En cuanto a la inhibición de la vía Wnt no hay evidencias claras sobre la terapia, se estudia con anticuerpos e interferencia de ARN proteínas recombinantes.²³

Respecto a la terapia dirigida a los marcadores específicos, está aún en investigación anticuerpos específicos, dirigidos a estos marcadores. Sólo hemos encontrado evidencia de un estudio con nanotubos de carbono y luz láser infrarrojo llevando a la erradicación selectiva de células GM-CD133+.²³

En relación a la característica de las CSC, la dormancia o inactividad, hemos identificado un enriquecimiento de las células de leucemia mieloide crónica CD34+ inactivas, cuando fueron expuestas a imatinib.²³

En cuanto a las proteínas, en este caso HMGA1, no se han encontrado evidencias claras sobre la terapia ni especificidad, sólo ensayos clínicos con nanopartículas para modular HMGA1 en la expresión de los tumores.³²

Otra alternativa de terapia que proponemos es la inmunoterapia mediante la vacunación de péptidos en sitios distantes de lesiones de cáncer, usando coadyuvantes como anticuerpos y transferencia de linfocitos T citotóxicos, aunque no existen resultados claros en administración. Se propone como cuarta terapia contra el cáncer.³³

Los portadores de fármacos es la terapia que más atención ha atraído en los últimos años, como las nanopartículas magnéticas utilizando metales como por ejemplo, el oro, nanopartículas conjugadas a ligandos, liposomas y microburbujas. Aunque todas estas están aún en investigación para la aplicación clínica.³⁴

Por último, identificamos como terapia, los virus oncolíticos para dirigir la subpoblación de células madre tumorales para facilitar la terapia del cáncer. Son virus de reingeniería. Es una terapia aún en investigación.^{37, 38}

7. CONCLUSIÓN

Los componentes del modelo de células madre cancerosas y los extensos datos *in vitro e in vivo* que lo apoyan indican que las CSCs son un potencial objetivo terapéutico en una amplia gama de neoplasias malignas. Sin embargo, por varias razones, la aplicabilidad de este enfoque es limitada.

En primer lugar, los marcadores de superficie celular en las células madre cancerosas pueden ser co-expresadas en CSCs, puede variar en la expresión entre pacientes con la misma malignidad y pueden exhibir plasticidad a través del curso de la historia natural de la enfermedad, así como a través de exposiciones a diversos agentes terapéuticos.

En segundo lugar, las células madre cancerosas también pueden mostrar plasticidad en sus características fenotípicas y propiedades funcionales y todavía tenemos un largo camino por recorrer antes de haber comprendido completamente, definido y elucidado la biología de CSCs. Una comprensión completa de la biología de esas células también sería importante para

el desarrollo de los ensayos más estandarizados necesarios para ayudar a capturar y detectar la presencia de CSCs antes de dirigirse a ellas.

En tercer lugar, la resistencia de las CSCs a agentes quimioterapéuticos puede variar entre modelos experimentales. En un modelo, un agente puede ser tóxico para las CSCs, mientras que en otro modelo las células madre cancerosas pueden ser resistentes al mismo agente.

Las terapias sistémicas han mostrado una incapacidad para curar tumores sólidos metastásicos y generalmente los pacientes mueren de enfermedad progresiva y fallo orgánico resultante. La mayoría de las terapias actuales tienen un efecto citotóxico o citostático en células cancerosas, pero su capacidad para eliminar las CSCs es casi desconocida. La creciente comprensión de la biología de las CSCs está proporcionando oportunidades para la detección, aislamiento y orientación terapéutica de estas células.

Nuestra capacidad de incorporar agentes de las terapias en el manejo de neoplasias epiteliales avanzadas debe traducirse en el beneficio prolongado de la terapia sistémica, en última instancia, prolongar la supervivencia. El reto será identificar los criterios clínicos y moleculares apropiados que puedan informar la investigación sobre el impacto específico de estos agentes en el resultado de la enfermedad y que pueda facilitar el proceso de aprobación regulatoria.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. María Dolores Soler Gómez, Vicenta Garcés Honrubia, Isabel Zorrilla Ayllón. Cáncer y cuidados enfermeros. Madrid: Difusión Avances de Enfermería; 2007. p. 29-31, 107-118, 127-129.
2. El Cáncer [Internet]. Asociación Española Contra el Cáncer. 2016. [citado 10 de mayo de 2017]. Recuperado a partir de: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/elcancer/Paginas/Elcancer.aspx>
3. Alberto Muñoz. Cáncer: genes y nuevas terapias [Internet]. Madrid: Editorial Hélice; 2004. p. 9-14, 19-22, 26-36, 271-277, 287-291, 293-295. [citado 10 de mayo de 2017]. Recuperado a partir de: <http://0-site.ebrary.com.avalos.ujaen.es/lib/bibujaen/detail.action?docID=10061349>
4. Cristina Cortinas. Cáncer: herencia y ambiente [Internet]. México: Fondo de Cultura Económica; 2011. p. 23-25, 55-57. [citado 10 de mayo de 2017]. Recuperado a partir de: <http://0site.ebrary.com.avalos.ujaen.es/lib/bibujaen/detail.action?docID=1122462>
5. Estadísticas del cáncer [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2017. [citado 11 de mayo de 2017]. Recuperado a partir de: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>
6. Trygve Tollefsbol. Cancer epigenetics. United States of America: Taylor & Francis Group; 2009. p. 44-45.
7. Pedro García Ferriz. Origen del cáncer: cancerígenos directos e indirectos. Jaén: Pedro García Ferriz; 2003. p. 79.
8. Robert H. Bradbury. Cancer [Internet]. New York: Springer Berlin Heidelberg; 2007. p. 6. [citado 12 de mayo de 2017]. Recuperado a partir de: <https://0-link.springer.com.avalos.ujaen.es/book/10.1007%2F978-3-540-33120-9>
9. Julio Cabrero García, Miguel Richart Martínez. Investigar en Enfermería: concepto y estado actual de la investigación en enfermería. San Vicente de Raspeig: Universidad de Alicante monografías; 2000. p. 19-24.
10. Chen K, Huang Y, Chen J. Understanding and targeting cancer stem cells: therapeutic implications and challenges. Acta Pharmacol Sin [Internet]. 2013; 34(6):732–40. [citado 17 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/aps.2013.27>

11. He Y-C, Zhou F-L, Shen Y, Liao D-F, Cao D. Apoptotic Death of Cancer Stem Cells for Cancer Therapy. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2014;15(5):8335–51. [citado 17 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.mdpi.com/1422-0067/15/5/8335/>
12. Chen L-S, Wang A-X, Dong B, Pu K-F, Yuan L-H, Zhu Y-M. A new prospect in cancer therapy: targeting cancer stem cells to eradicate cancer. *Chin J Cancer* [Internet]. 2012;31(12):564–72. [citado 18 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.cicsysu.cn/abstract.asp?fr=doi&idno=20081>
13. Lamb R, Ozsvári B, Lisanti CL, Tanowitz HB, Howell A, Martínez-Outschoorn UE, et al. Antibiotics that target mitochondria effectively eradicate cancer stem cells, across multiple tumor types: Treating cancer like an infectious disease. *Oncotarget* [Internet]. 2015;6(7):4569–84. [citado 20 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://oncotarget.com/abstract/3174>
14. Cojoc M, Mäbert K, Munders MH, Dubrovská A. A role for cancer stem cells in therapy resistance: Cellular and molecular mechanisms. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2015;31:16–27. [citado 20 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcancer.2014.06.004>
15. Manuscript A, Bao B, Ahmad A, Azmi AS, Ali S, Sarkar FH. Cancer Stem Cells (CSCs) and Mechanisms of Their Regulation: Implications for Cancer Therapy. *Natl Institutes Heal*. 2014;1–18.
16. Ribatti D. Cancer stem cells and tumor angiogenesis. *Cancer Lett* [Internet]. 2012;321(1):13–7. [citado 21 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2012.02.024>
17. Ciurea ME, Georgescu AM, Purcaru SO, Artene SA, Emami GH, Boldeanu MV, et al. Cancer stem cells: Biological functions and therapeutically targeting. *Int J Mol Sci*. 2014;15(5):8169–85.
18. Wang T, Shigdar S, Gantier MP, Hou Y, Wang L, Li Y, et al. Cancer stem cell targeted therapy: progress amid controversies. *Oncotarget* [Internet]. 2015;6(42):1–16. [citado 21 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26496035> <http://www.oncotarget.com/abstract/6176>
19. Mitra A, Mishra L, Li S. EMT, CTCs and CSCs in tumor relapse and drug-resistance. *Oncotarget* [Internet]. 2015;6(13):10697–711. [citado 21 de mayo de 2017].

- Disponible en: <http://oncotarget.com/abstract/4037>
20. Ajani JA, Song S, Hochster HS, Steinberg IB. Cancer stem cells: The promise and the potential. *Semin Oncol*. 2015;42(S1):S3–17.
 21. Mertins SD. Cancer stem cells: a systems biology view of their role in prognosis and therapy. *Anticancer drugs* [Internet]. 2014; 25(4):353–67. [citado 21 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4010870&tool=pmcentr ez&rendertype=abstract>
 22. Fessler E, Dijkgraaf FE, De Sousa E Melo F, Medema JP. Cancer stem cell dynamics in tumor progression and metastasis: Is the microenvironment to blame? *Cancer Lett* [Internet]. 2013; 341(1):97–104. [citado 21 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2012.10.015>
 23. Dawood S, Austin L, Cristofanilli M. Cancer Stem Cells: Implications for Cancer Therapy. *Oncol (willist Park NY)* [Internet]. 2014;(1):1–11. [citado 21 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/25510809>
 24. Yi SY, Hao Y Bin, Nan KJ, Fan TL. Cancer stem cells niche: A target for novel cancer therapeutics. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2013; 39(3):290–6. [citado 21 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.10.004>
 25. Takakura N. Formation and regulation of the cancer stem cell niche. *Cancer Sci*. 2012;103(7):1177–81.
 26. Ping Y-F, Zhang X, Bian X-W. Cancer stem cells and their vascular niche: Do they benefit from each other? *Cancer Lett* [Internet]. 2016; 380(2):561–7. [citado 21 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304383515003365>
 27. Pestell RG, Rizvanov AA. Antibiotics for cancer therapy. *Oncotarget* [Internet]. 2015;6(5):2587–8. [citado 21 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84923290129&partnerID=tZOtx3y1>
 28. Sethi S, Li Y, Sarkar FH. Regulating miRNA by natural agents as a new strategy for cancer treatment. *Curr Drug Targets* [Internet]. 2013; 14(10):1167–74. [citado 21 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3899647&tool=pmcentr>

[ez&rendertype=abstract](#)

29. Li Y, Zhang T. Targeting cancer stem cells by curcumin and clinical applications. *Cancer Lett* [Internet]. 2014; 346(2):197–205. [citado 22 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2014.01.012>
30. Hao J, Zhao S, Zhang Y, Zhao Z, Ye R, Wen J, et al. Emerging role of MicroRNAs in cancer and cancer stem cells. *J Cell Biochem*. 2014; 115(4):605–10.
31. Justilien V, Fields AP. Molecular pathways: novel approaches for improved therapeutic targeting of Hedgehog signaling in cancer stem cells. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2015;21(3):505–13. [citado 22 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/21/3/505.full>
32. Yanagisawa BL, Resar LMS. Hitting the Bull's Eye: Targeting HMGA1 in Cancer Stem Cells. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2011;4(164):23–30. [citado 22 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4333104/pdf/nihms-660626.pdf>
33. Hirohashi Y, Torigoe T, Tsukahara T, Kanaseki T, Kochin V, Sato N. Immune responses to human cancer stem-like cells/cancer-initiating cells. *Cancer Sci*. 2016; 107(1):12–7.
34. Liu WH, You N, Zhang N, Yan HT, Wang T, Huang Z, et al. Interpretation of interlocking key issues of cancer stem cells in malignant solid tumors. *Cell Oncol*. 2012; 35(6):397–409.
35. Sun Z, Wang S, Zhao R. The roles of mesenchymal stem cells in tumor inflammatory microenvironment. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2014; 7(1):14. [citado 22 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-8722-7-14>
36. Ferreira JA, Peixoto A, Neves M, Gaiterio C, Reis CA, Assaraf YG, et al. Mechanisms of cisplatin resistance and targeting of cancer stem cells: Adding glycosylation to the equation. *Drug Resist Updat* [Internet]. 2016; 24:34–54. [citado 23 de mayo de 2017] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drug.2015.11.003>
37. Chiocca EA, Blair D, Mufson RA. Oncolytic viruses targeting tumor stem cells. *Cancer Res*. 2014;74(13):3396–8.
38. Kim J, Hall RR, Lesniak MS, Ahmed AU. Stem cell-based cell carrier for targeted oncolytic virotherapy: Translational opportunity and open questions. *Viruses*. 2015; 7(12):6200–17.