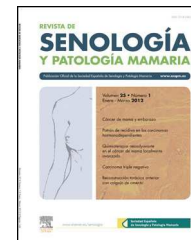




Revista de Senología y Patología Mamaria

www.elsevier.es/senologia



EDITORIAL

Importancia de la consideración del tipo celular en investigación traslacional del cáncer de mama



Importance of considering cell type in translational breast cancer research

El presente número de REVISTA DE SENOLOGÍA Y PATOLOGÍA MAMARIA recoge un artículo que refleja la importancia de la investigación traslacional en el cáncer de mama. El trabajo experimental de Domenici et al. describe que el desarrollo de resistencia a tamoxifeno está asociado con un incremento en el contenido de células madre cancerosas, y proponen que el Sox2 (un marcador de células madre) puede representar un nuevo biomarcador de resistencia a tamoxifeno¹.

A pesar de un diagnóstico precoz, de una cirugía adecuada y de los más modernos protocolos de radioterapia y de tratamiento sistémico, un considerable número de pacientes con cáncer de mama recidiva con enfermedad metastásica y fallece por ello. Diversos avances en la genómica revelaron una multitud de datos moleculares sobre el cáncer de mama. Sin embargo, a pesar de ello, las pacientes afectas de esta neoplasia son actualmente tratadas sobre la base del *status* de solo 3 marcadores clínicos de las células cancerosas: receptores de estrógenos, receptores de progesterona y el receptor del factor de crecimiento epidérmico 2, o HER2. Esa situación demuestra, de algún modo, la compleja y heterogénea biología molecular del cáncer de mama, y la razón por la que un tratamiento individualizado parece aún lejano. Así pues, todas esas razones inducen a considerar la necesidad de encontrar nuevos mecanismos implicados en la progresión tumoral y de los que puedan derivarse nuevas dianas terapéuticas.

Como indican Domenici et al., el cáncer es una enfermedad muy heterogénea, no solo desde el punto de vista molecular, sino también celular, reflejándose a este último nivel con la identificación de una pequeña subpoblación de células con características de células madre, las células madre cancerosas. Los resultados de estos autores están en la línea de recientes investigaciones, evidenciando que este tipo de células no solo están relacionadas con la iniciación de los tumores, sino que también pueden influir de forma notable en la resistencia a 3 pilares del tratamiento del cáncer, como la radioterapia, la quimioterapia y la hormonoterapia². Además, aparte de la información

pronóstica y predictiva que las células madre cancerosas aportan, su presencia nos puede ofrecer una nueva posibilidad terapéutica. Así, como Domenici et al. indican, la combinación de terapia endocrina, para eliminar las células positivas para los receptores de estrógenos, junto con un inhibidor de Sox2 para atacar a las células madre, podría representar una nueva estrategia terapéutica en determinados grupos de pacientes con cáncer de mama.

Cabe también señalar la existencia de otros componentes celulares de los carcinomas humanos que actualmente centran el interés de la investigación básica. Como tumores sólidos, los carcinomas mamarios están compuestos de 2 compartimentos distintos: el parénquima y el estroma. Existen muchas evidencias indicando que la evolución de los tumores hacia un fenotipo agresivo no depende únicamente de las células cancerosas mismas, sino que también está fuertemente influida por la reactividad del estroma tumoral³. Dos componentes celulares bien estudiados del estroma tumoral son los macrófagos asociados a tumores y los fibroblastos asociados a tumores.

El infiltrado inflamatorio de los tumores sólidos es un evento natural que puede conducir al bloqueo de la progresión cancerosa. Sin embargo, desafortunadamente, en muchas otras ocasiones el organismo es incapaz de generar una respuesta inmune contra el tumor. Por el contrario, diversas células inflamatorias, como los macrófagos que exhiben un fenotipo activado alternativo (M2), pueden ejercer funciones protumorales mediante la secreción de citoquinas, factores de crecimiento, quimioquinas y proteasas que estimulan la angiogénesis, la proliferación, la migración celular y el potencial invasivo de las células cancerosas⁴.

Los fibroblastos son otro componente celular muy abundante del estroma tumoral. Los fibroblastos normales representan el tipo celular más abundante del tejido conectivo y son responsables de la síntesis y remodelación de la matriz extracelular. Sin embargo, los fibroblastos asociados a tumores se diferencian en muchos aspectos de los

fibroblastos normales, incluyendo una mayor tasa proliferativa y en la promoción de acciones que promueven el fenotipo tumoral, tales como la estimulación de la proliferación y supervivencia celular, la activación de la transición epitelial-mesenquimal, la remodelación de la matriz extracelular, o el reclutamiento de células inflamatorias. Todas esas acciones son debidas a la producción, por parte de los fibroblastos asociados a tumores, de un amplio repertorio de factores de crecimiento y citoquinas que influyen sobre el comportamiento de las células cancerosas⁵.

Teniendo en cuenta la variabilidad fenotípica de las células inflamatorias y de los fibroblastos intratumorales entre los diferentes carcinomas, podemos considerar que algunas poblaciones de células estromales pueden representar posibles dianas terapéuticas. Esto resulta especialmente relevante si consideramos que el compartimento estromal que circunda las células cancerosas es considerado como genéticamente estable, comparado con estas últimas. Además, existen muchas evidencias indicando que el microambiente tumoral es un fértil terreno para el desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer. De hecho, se han desarrollado nuevos fármacos contra macrófagos y fibroblastos asociados a tumores del estroma tumoral, que actualmente están siendo considerados en ensayos preclínicos o clínicos⁶.

Por otra parte, existen datos recientes de gran interés que indican que ambos, macrófagos⁷ y fibroblastos asociados a tumores⁸, pueden promover en las células cancerosas la adquisición de un fenotipo de células madre. Esas observaciones parecen indicar una interrelación entre macrófagos y fibroblastos y células madre cancerosas, que deriva en agresividad tumoral. De hecho, se ha evidenciado que el bloqueo de mediadores entre las células del estroma, tal como CCL2, producido por los fibroblastos asociados a tumores, representa una diana terapéutica potencial que puede bloquear la comunicación cáncer-estroma que estimula la progresión tumoral mediada por las células madre cancerosas⁸.

El trabajo de Domenici et al. resalta la importancia de la consideración de los distintos tipos celulares que integran el tejido tumoral, y sus interrelaciones, en la investigación básica del cáncer de mama. Futuras investigaciones en esa línea pueden contribuir a encontrar nuevas dianas terapéuticas para esta heterogénea enfermedad.

Bibliografía

1. Domenici G, Rábano M, Piva M, Iriondo O, Zabalza I, López-Ruiz JA, et al. Respuesta hormonal de las células madre de mama y resistencia al tamoxifeno. *Rev Senol Patol Mamar*. 2014;27:149-56.
2. Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells: Current status and evolving complexities. *Cell Stem Cell*. 2012;10:717-28.
3. Marsh T, Pietras K, McAllister SS. Fibroblasts as architects of cancer pathogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832:1070-8.
4. Allavena P, Sica A, Solinas G, Porta C, Mantovani A. The inflammatory micro-environment in tumor progression: The role of tumor-associated macrophages. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;66:1-9.
5. Allen M, Louise Jones J. Jekyll and Hyde: The role of the microenvironment on the progression of cancer. *J Pathol*. 2011;223:162-76.
6. Mao Y, Keller ET, Garfield DH, Shen K, Wang J. Stromal cells in tumor microenvironment and breast cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2013;32:303-15.
7. Ding J, Jin W, Chen C, Shao Z, Wu J. Tumor associated macrophage × cancer cell hybrids may acquire cancer stem properties in breast cancer. *PLoS One*. 2012;7:e41942.
8. Tsuyada A, Chow A, Wu J, Somlo G, Chu P, Loera S, et al. CCL2 mediates crosstalk between cancer cells and stromal fibroblasts that regulates breast cancer stem cells. *Cancer Res*. 2012;72:2768-79.

Francisco J. Vizoso
 Unidad de Investigación, Fundación Hospital de Jove,
 Gijón, Asturias, España
 Correo electrónico: franvizoso@gmail.com