



EDITORIAL

El secretoma de las células madre mesenquimales y la terapia celular regenerativa en cáncer



The secretome of mesenchymal stem cells and regenerative cellular therapy in cancer

A pesar de los grandes avances en el conocimiento de la biología celular y molecular y las nuevas estrategias terapéuticas, el cáncer tiene altas tasas de morbilidad. Los tratamientos tienen como meta la eliminación del tumor, sin embargo en ocasiones quedan secuelas anatómicas y funcionales. El objetivo final es desarrollar terapias antitumorales, dirigidas a las células cancerosas, sin que dañen las células normales. Actualmente, los tratamientos convencionales aún no tienen la selectividad dirigida a las células tumorales y frecuentemente concluyen con el daño a las células normales.

La terapia celular con células madre hematopoyéticas representa la solución para rescatar a la médula ósea de la citotoxicidad que ocurre en el tratamiento de las neoplasias malignas hematológicas. La medicina regenerativa utiliza poblaciones de células madre no hematopoyéticas como una estrategia terapéutica para regenerar y restaurar las funciones de órganos y tejidos dañados por diversas enfermedades, incluso después de tratamientos contra el cáncer¹.

Actualmente las células madre son consideradas como posibles vehículos terapéuticos para el tratamiento de diferentes enfermedades como cardiovasculares y neurodegenerativas y cáncer entre otras, por las interacciones célula-célula (autocrina) por medio de la secreción de moléculas mediadoras que actúan en los tejidos circundantes (acción paracrina); fundamentalmente las funciones celulares primordiales son la proliferación, la diferenciación y la migración, en donde el secretoma celular normal y patológico está directamente relacionado con la regulación de este proceso^{2,3}.

Las secuelas de los tratamientos del cáncer requieren el desarrollo de estrategias de terapias regenerativas seguras durante la remisión la enfermedad. Las células madre mesenquimales/células del estroma (MSC) tienen características favorables a la regeneración tales como capacidad

de diferenciación en multilínea celular, dirigirse y llegar a los sitios de lesión e inflamación, y las funciones de inmunomodulación, proangiogénica, antiapoptótica, y por otra parte tienen la capacidad de modular el sistema inmune, objetivos de la terapia celular regenerativa⁴.

Las moléculas de las MSC participan tanto en la angiogénesis, la invasión celular y la regeneración tisular, como en el microambiente tumoral y las metástasis, con mecanismos de acción similares⁵.

Desafortunadamente, el microambiente del tumor y el de las heridas comparten un número significativo de características, con respuestas a las señales inflamatorias en el tumor y dentro del lecho de manera similar⁶. El tropismo característico de las MSC hacia el tejido enfermo puede ser utilizado para generar estrategias para la focalización tumoral. Muchos de los componentes necesarios para una terapia exitosa regenerativa (revascularización, inmunosupresión, atracción celular, «*homing*») y el desarrollo del crecimiento celular son elementos críticos en el progreso tumoral y las metástasis⁷.

En los últimos años, los análisis de los secretomas (grupos completos de proteínas secretadas por las células) han sido identificados en diversos organismos, tipos de células, y en

muy diversas enfermedades. Por ejemplo, los hongos secretan enzimas que pueden descomponer los alimentos; las proteínas secretadas por las plantas son la parte principal del proteoma de la pared celular; y las proteínas secretadas por los seres humanos están implicadas en la inmunidad, la comunicación celular, y pueden proporcionar información útil para el descubrimiento de nuevos biomarcadores, que sirvan para el diagnóstico de diversas enfermedades y tumores⁸.

Las proteínas secretadas son responsables de la señalización y comunicación con el microambiente tumoral, las líneas celulares condicionando al secretoma, el líquido intersticial del tumor/tejido y líquidos corporales que

circundan al tumor. En la investigación actual del secretoma se utiliza la espectrometría de masas, principalmente enfocada a los 3 tipos más comunes de cáncer: pulmón, mama y colorrectal. Los planteamientos de los métodos de estudio actuales y los avances en la validación clínica de los hallazgos son de vital importancia para avanzar hacia las aplicaciones en el tratamiento del cáncer⁸.

El desarrollo continuo de nuevas metodologías ha permitido la amplia identificación y cuantificación de proteínas secretadas tanto en cada enfermedad como en cada estado celular. La participación de los factores secretados también se investiga dentro del contexto de la regulación de los principales eventos de señalización, y los mapas de conectividad construidos para describir la expresión diferencial y cambios dinámicos de los secretomas^{9,10}. La investigación actual estudia la liberación de la secreción de las vesículas extracelulares para ver la evolución tumoral y la transición epitelio-mesenquimal, que altera el micromedioambiente tumoral¹⁰.

El secretoma de las MSC se ha aislado en diversos tejidos, en donde las citocinas realizan diversas acciones al unirse a los receptores específicos de la superficie celular en donde ejercen su efecto; y otros factores, como el factor de crecimiento transformante, el factor de crecimiento del endotelio vascular, están directamente implicados en el crecimiento del tumor y/o las metástasis. Las interacciones entre las células cancerosas y las MSC se muestran en diversos modelos de estudio, enfocados en la participación del secretoma de las MSC y la actividad que ejercen en las células cancerosas, y la participación funcional en la terapia regenerativa después del cáncer¹¹.

El secretoma celular es el grupo de proteínas transmembrana secretadas por las células en el espacio extracelular. Una parte significativa (~13-20%) del proteoma humano está compuesto por las proteínas de secreción, que desempeñan un papel primordial en la migración, señalización y comunicación de las células eucariotas. El secretoma, en condiciones particulares y en momentos precisos, permite la comunicación entre células. Los secretomas celulares tumorales se modifican comparativamente con las células normales, y esto ha mostrado tener un potencial significativo en el estudio de la biología del cáncer. Las proteínas son secretadas por diversas vías y pueden ser identificadas por diferentes métodos; en el cáncer parecen desempeñar un papel importante en los procesos de proliferación excesiva, reducción de la apoptosis, invasión inmune, angiogénesis, alteración en el metabolismo energético y el desarrollo de resistencia a los tratamientos contra el cáncer¹².

Si una función importante del secretoma se altera, esta puede ser identificada en las células cancerosas, mediante técnicas de espectrometría de masas avanzada, lo que puede permitir la caracterización de las proteínas del secretoma implicadas en la progresión del cáncer y abren nuevas oportunidades para el desarrollo de nuevas terapias^{12,13}.

Las células tumorales a menudo muestran secretomas con una composición alterada de las proteínas, en comparación con el tejido normal del que se derivan. Los factores que contribuyen a las alteraciones del secretoma son las mutaciones genéticas, la regulación del microARN, en el interior del micromedioambiente tumoral, y todos estos participan en el desarrollo de la función de las células madre en el

cáncer; además de los factores derivados del propio tumor en el entorno del nicho premetastásico. En conjunto, la evidencia actual muestra que dentro del secretoma tumoral participan factores derivados de células madre cancerosas, células no madre y el estroma circundante⁶.

En el análisis del secretoma de las células cancerosas se utilizan diferentes estudios relativos a la proteómica, los cuales buscan encontrar nuevos biomarcadores con alta sensibilidad y especificidad para un diagnóstico precoz y predicción de la enfermedad. Las proteínas secretadas por las células cancerosas tienen más probabilidades de entrar en la circulación sanguínea, y pueden representar una fuente para encontrar nuevos biomarcadores, que pueden ser obtenidos de la sangre y otros líquidos biológicos como el plasma, el líquido cefalorraquídeo y la orina; aproximadamente el 67% de las proteínas identificadas en el secretoma de estas células es el conjunto de proteínas solubles de la sangre y que se produce en al menos un líquido corporal, que tiene un subconjunto de componentes, principalmente proteínas, liberadas por las células tumorales y el microambiente del tumor a través de diversos mecanismos, como la secreción clásica, y no clásica, la secreción a través de los exosomas y la salida de proteínas de membrana celular. Durante la fase acuosa intersticial de los tumores sólidos es posible obtener moléculas asociadas con cambios patológicos en los tejidos. En primer lugar, permite conocer los mecanismos de regulación y funciones de los procesos relacionados con la secreción y el desarrollo de tumores.

En segundo lugar, la secreción anormal de moléculas, que es innata a los tumores y el microambiente tumoral, que se asocia con la progresión del cáncer; estos conceptos también ofrecen una fuente valiosa para el descubrimiento de biomarcadores y posibles objetivos para la intervención terapéutica¹³.

El análisis proteómico de los líquidos del cuerpo humano es difícil, por lo que las investigaciones se están reorientando en establecer los perfiles del secretoma. El objetivo es definir posibles biomarcadores y objetivos terapéuticos con el secretoma, en los líquidos corporales humanos accesibles. Sin embargo, actualmente falta determinar los perfiles del secretoma de células humanas normales, para poder evaluar el significado biológico de los resultados actuales^{12,13}.

Recientemente, los estudios de la proteómica urinaria han permitido descubrir biomarcadores de la enfermedad en la vejiga, y el análisis con espectrometría de masas puede ser una herramienta importante en el bioanálisis clínico, para el desarrollo de diagnósticos no invasivos^{14,15}. Este enfoque se puede aplicar en tumores como el de mama, el de pulmón y el de colon, donde la necesidad de una prueba no invasiva de detección es de gran importancia.

La bioinformática es el puente de traslado del análisis y el significado biológico de los datos obtenidos del secretoma; las predicciones se pueden hacer basadas en esta información, para dilucidar el estado fisiológico de un organismo enfermo y determinar el daño específico, en los tejidos y en los diversos momentos de la enfermedad. Los retos importantes son el análisis de datos enfocados a la integración de información biológica a partir de fuentes diferentes.

Las mejoras en las bases de datos y los programas informáticos contribuirán a obtener datos fiables de los estudios del secretoma⁹.

Hay un gran número de metodologías disponibles como el análisis de la expresión génica, el estudio de las micro-matrices de ADN; las matrices de anticuerpos, matrices basadas en perlas, la secuenciación del ARN, la levadura, las secreción de bacterias y mamíferos han identificado los secretomas celulares¹⁰.

Las estrategias de investigación están enfocadas a conocer: el secretoma de las células madre y sus efectos en la sepsis, la respuesta inflamatoria sistémica y tumoral; los secretomas profibróticos responsables de las complicaciones fibróticas; la contribución de la secreción de las células en senescencia asociadas a la propagación del fenotipo senescente y la de la degeneración celular.

Conclusiones

Estamos en el umbral de un nuevo tipo de estudios biológicos, que permitirán conocer mejor la comunicación entre las células por medio del análisis de las sustancias secretadas, el secretoma.

- Las MSC tienen potencial regenerativo por acciones paracrinas.
- El secretoma de las MSC puede interactuar con las células precursoras del cáncer.
- La señalización de las MSC es similar a la que está involucrada en las funciones regenerativas y en las favorecedoras para el desarrollo del cáncer.
- El cáncer en estado latente puede no responder a las mismas señales que activa tumor maligno.

Por la riqueza de datos que puede aportar el estudio de los secretomas de diferentes células en condiciones normales y anormales, es imperativo obtener la información sobre sus componentes individuales, para utilizar los secretomas celulares como herramientas terapéuticas en el tratamiento del cáncer.

Referencias

1. Stuckey DW, Shah K. Stem cell-based therapies for cancer treatment: Separating hope from hype. *Nat Rev Cancer*. 2014;14:683–91.
2. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284:143–7.

3. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res*. 2007;100:1249–60.
4. Caplan AL. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol*. 2007;213:341–7.
5. Makridakis M, Roubelakis MG, Vlahou A. Stem cells: Insights into the secretome. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1834:2380–4.
6. Paltridge JL, Belle L, Khew-Goodall Y. The secretome in cancer progression. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1834:2233–41.
7. Schaaïj-Visser TB, de Wit M, Lam SW, Jiménez CR. The cancer secretome, current status and opportunities in the lung, breast and colorectal cancer context. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1834:2242–58.
8. Lin Q, Tan HT, Lim HS, Chung MC. Sieving through the cancer secretome. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1834:2360–71.
9. Caccia D, Dugo M, Callari M, Bongarzone I. Bioinformatics tools for secretome analysis. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1834:2442–53.
10. Mukherjee P, Mani S. Methodologies to decipher the cell secretome. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1834:2226–32.
11. Zimmerlin L, Park TS, Zambidis ET, Donnenberg VS, Donnenberg AD. Mesenchymal stem cell secretome and regenerative therapy after cancer. *Biochimie*. 2013;95:2235–45.
12. Patel S, Ngounou Wetie AG, Darie CC, Clarkson BD. Cancer secretomes and their place in supplementing other hallmarks of cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2014;806:409–42.
13. Gromov P, Gromova I, Olsen CJ, et al. Tumor interstitial fluid—a treasure trove of cancer biomarkers. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1834:2259–70.
14. Wilz SW, Liu D, Liu C, Yang J. Development of a test to identify bladder cancer in the urine of patients using mass spectrometry and subcellular localization of the detected proteins. *Am J Transl Res*. 2015;7:1458–66. E Collection 2015.
15. Thomas S, Hao L, Ricke WA, Li L. Biomarker discovery in mass spectrometry-based urinary proteomics. *Proteomics Clin Appl*. 2016;10:358–70.

Daniel Ascencio González^{a,*}

y Francisco Javier Ochoa Carrillo^b

^a Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México, México

^b Instituto Nacional de Cancerología de México, Ciudad de México, México

* Autor para correspondencia. Camino a Santa Teresa n.º 1055-615, Col. Héroes de Padierna, Delegación Magdalena Contreras, Ciudad de México 10700, México.
Teléfonos: (52-55)-55-68-58-76, (52-55)-55-68-58-78.

Correo electrónico: danielascencio@gmail.com
(D. Ascencio González).