Características fenotípicas de células madre del cáncer

NOMBRE DE LA TECNOLOGÍA/SERVICIO OFERTADA/O

Características fenotípicas de células madre del cáncer.

DESCRIPCIÓN Y CARACTERÍSTICAS FUNDAMENTALES DE LA TECNOLOGÍA/SERVICIO

Los últimos diez años de investigación oncológica han revelado claves esenciales para poder entender la complejidad de un proceso patológico como es el proceso de tumorogénesis. En este sentido, cada vez existen mayores evidencias de que la práctica totalidad de los tumores poseen una heterogeneidad histológica manifiesta. Este hecho ha obligado al replanteamiento de la hipótesis de que un tumor no consiste más que en un grupo de células homogéneas con características histopatológicas aberrantes que se dividen sin control alguno, sin poder distinguir ningún orden histológico y, por tanto, sin poder distinguir ninguna heterogeneidad funcional entre éstas.

Fruto de la anterior complejidad histológica mencionada, se constata que un tumor se ordena también de manera jerárquica a nivel histológico y funcional (tal y como sucede en cualquier tejido normal, sano). Así, se ha comenzado a identificar diferentes subpoblaciones celulares en los tumores. De manera importante, una de estas subpoblaciones posee la capacidad de actuar como célula madre del tumor; esto es (y por analogía con el concepto de célula madre de cualquier tejido sano), una célula capaz de dividirse de manera ilimitada, manteniéndose relativamente desdiferenciada y que, en un proceso de división y diferenciación, generará el resto de subpoblaciones celulares del tumor (que poseen ya un potencial proliferativo reducido). Esta capacidad recibe el nombre de troncalidad o *stemness*. El resto de subpoblaciones celulares, y que constituyen la gran masa de células del tumor, aunque capaz de alterar la homeostasis del organismo no podrían generar por sí mismas nuevas células tumorales.

La interrelación entre las células troncales tumorales y las células tumorales diferenciadas está siendo objeto de un intenso estudio, especialmente las dinámicas que se establecen entre las diversas subpoblaciones del tumor. Al contrario de lo que opinaba mayoritariamente, recientemente se ha descrito en el caso de cáncer de mama, la capacidad de células diferenciadas de modificar su estado de diferenciación de manera espontánea, de tal manera que cuando se altera el equilibrio de subpoblaciones presentes en el tumor, éste vuelve a dicho equilibrio de manera espontánea. Este hecho puede tener importantes implicaciones en el diseño de nuevas terapias anti-neoplásicas que fueran, por ejemplo, específicamente dirigidas contra las células madre del tumor.

El objetivo perseguido es el análisis de otro tipo de tumores (actualmente centrados en Próstata) para la identificación del fenómeno de reequilibrio espontáneo de subpoblaciones tumorales.

Características fenotípicas de células madre del cáncer

ASPECTOS INNOVADORES DE LA TECNOLOGÍA/ SERVICIO Y VENTAJAS COMPETITIVAS/TÉCNICAS DE LA TECNOLOGÍA/SERVICIO

El trabajo planteado se basa en datos ya publicados recientemente por dos grupos de investigadores. Más concretamente, el equipo del Dr. Robert A. Weinberg y el equipo del Dr. Eric. S. Lander han mostrado, de manera independiente, para líneas celulares derivadas de carcinomas de mama que éstas, en lugar de constituir una población celular homogénea, más bien forman una mezcla heterogénea de subpoblaciones al igual que sucede en el tumor del que proceden. Así mismo, encuentran que existe una subpoblación con carácter *stem* (que estaría actuando a modo de célula troncal del carcinoma mamario) y dos subpoblaciones más diferenciadas, una denominada basal y otra denominada luminal.

Las tres subpoblaciones recién descritas pueden ser separadas entre sí por medio de técnicas de citometría de flujo gracias a la presencia diferencial de marcadores de superficie en estas células. Una vez purificadas, lo esperable según el modelo de progresión tumoral predominante hasta el momento es que tan sólo las células de la subpoblación *stem* fueran capaces de regenerar las tres subpoblaciones (tal y como se espera del comportamiento de una célula madre), mientras que la subpoblación basal debería permanecer como tal y de igual manera debería suceder con la subpoblación luminal. A pesar de ello, los investigadores de ambos equipos encuentran que las dos subpoblaciones más diferenciadas también son capaces de generar toda la mezcla heterogénea inicial de manera espontánea.

En el caso concreto del trabajo planteado en este servicio, se emplean líneas celulares establecidas de cáncer de próstata (DU145, PC3 y LnCap) y se procede a la separación de las subpoblaciones *stem*, basal diferenciada y luminal diferenciada empleando la tecnología de citometría de flujo acoplada a separador celular (FACS) y atendiendo a una combinación de marcadores de superficie específicos. El seguimiento de la evolución de las subpoblaciones purificadas a lo largo de un periodo de tiempo definido permite determinar la existencia de un reequilibrio espontáneo entre éstas. Para contrastar el carácter *stem*, basal diferenciado y luminal diferenciado se realizan además ensayos funcionales diversos (ensayos de formación de colonias, análisis de expresión por RT-PCR cuantitativa…).

PALABRAS CLAVE DE LA TECNOLOGÍA/SERVICIO

Subpoblaciones celulares, reequilibrio fenotípico espontáneo, FACS, ensayos funcionales.

EXPERIENCIA RELEVANTE

El equipo detrás del servicio ofrecido posee experiencia en el manejo de cultivos celulares y la búsqueda de marcadores que definan las subpoblaciones presentes en dichos cultivos celulares, además de la realización de ensayos funcionales que permitan confirmar el carácter concreto de la subpoblación aislada.

Características fenotípicas de células madre del cáncer

APLICACIONES DE LA TECNOLOGÍA/SERVICIO

Determinación de la existencia de dinámica espontánea de subpoblaciones en líneas establecidas de diferentes tipos de tumores.

ÁREA TECNOLÓGICA

Biotecnología y Sanidad

EXPLOTACIÓN DE RESULTADOS

Las fuentes utilizadas hasta ahora para el desarrollo de la tecnología/servicio han sido investigación privada

DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL

No

GRADO DE DESARROLLO DE LA TECNOLOGÍA

El estadio actual de desarrollo en que se encuentra la tecnología/servicio respecto de su salida al mercado, así como tiempo y costes estimados para ponerla en explotación comercial es de diseño preliminar.

TIPO DE COLABORACIÓN SOLICITADA

Asistencia técnica e Investigación posterior

DESTINATARIOS DE LA TECNOLOGÍA/SERVICIO OFERTADA/O

Laboratorios de investigación biomédica, servicios de citometría con separador celular, laboratorios de expresión genómica y qRT-PCR.

CÓDIGOS UNESCO: 2407, 2409, 3201.

PERFIL DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN

El investigador principal del trabajo descrito ha desarrollado toda su actividad investigadora en el campo de la Oncología Molecular, desde el momento del inicio de su tesis doctoral bajo la dirección del Dr. Mariano Barbacid, exdirector del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Tras completar su tesis doctoral relacionada con ciclo celular y cáncer, comenzó en el 2008 su colaboración con el Grupo de Cáncer de Próstata y de Ovario de la UFV, pasando a ser coordinador del proyecto de cáncer de ovario al comienzo de la anualidad 2009-2010. Entre algunos aspectos adicionales a destacar de su formación, ha realizado el Máster de Oncología Molecular, organizado conjuntamente por el CNIO y el Centro de Estudios Biosanitarios (CEB).

La Doctora Maite Iglesias Badiola posee una amplia experiencia investigadora tal y como acredita su CV. En relación al campo de la Oncología Molecular, su trabajo de investigación post-doctoral se centró en el estudios de las proteínas SMAD, cuya funcionalidad alterada contribuye al proceso tumorogénico en múltiples tipos de tumores. Recientemente ha pasado a liderar un proyecto de investigación relacionado con la caracterización de células madre de placenta destinadas a un uso en terapias regenerativas. En virtud de su doble especialización tanto en el campo de la Oncología Molecular como en el de las células madre, colaborará en este proyecto, no sólo como asesora sino contribuyendo en la ejecución de parte de los experimentos.

El Doctor César Cobaleda es investigador titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), teniendo en posesión una plaza de investigador en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO), en donde desarrolla su actividad investigadora precisamente en el campo de las células madre del cáncer. Concretamente, sus trabajos se centran en los procesos moleculares que conducen a la aparición de las células madre en leucemia linfoblástica aguda (ALL). Tal y como acredita su CV, posee amplia experiencia en este campo de investigación. En este sentido, destaca su paso por el laboratorio del Dr. Ignacio Sánchez-García en el Centro de Investigación del Cáncer (CIC) en Salamanca y por el laboratorio del Dr. Meinrad Busslinger en el Research Institute of Molecular Pathology (IMP) en Viena. Su presencia como investigador consultor resulta inestimable desde un punto de vista de asesoramiento y de soporte, proporcionando, además, material biológico para el proyecto.

Contacto comercial:

OTRI UFV
Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación

otri@ufv.es