

EDITORIAL

CELULAS MADRE Y CANCER DE ESTÓMAGO

El estómago está dividido en cuatro secciones. Cardias, Fondo, Cuerpo y Píloro. El píloro se sub divide en: Antro Pilórico y Canal Pilórico. La mucosa gástrica está revestida por un epitelio cilíndrico simple también llamado columnar. Este epitelio se comunica y extiende a las glándulas del estómago a través de la fosita gástrica. La fosita gástrica está revestida de epitelio superficial mucinoso. Las glándulas del estómago son de dos tipos: Fúndicas y antrales. Las glándulas gástricas están formadas por una variedad de células: Mucosas o Mucinosas del cuello de la glándula, Parietales, Principales y Entero endocrinas (1) Todas estas células están localizadas en tres zonas distintas de las glándulas. Istmo, Cuello y base respectivamente, las células principales y parietales son más numerosas en el cuerpo. Las células mucinosas y enteroendocrinas son más numerosas en la región antral. Una serie de estudios demuestran que todas estas células se originan de células madre del estómago. (2) Las Células mucinosas superficiales tienen gránulos que expresan los marcadores de: mucina 5AC, Gastroquina 1, factor familiar 1-trefore (Tff1) y forkhead box-Q1, y son sugestivas de derivarse de células pre-fósitas y células madre del estómago. Estas células mucinosas superficiales se formarían en 3 días y estarían reguladas por las vías yndian hedgehog (Ihh) y por el factor de crecimiento epitelial (EGF)(2,3,4)

Las células mucinosas del cuello de la glándula que expresan Tff2, están generadas por células madre gástrica derivadas de las células precursoras del cuello.

Es interesante el origen de las células Principales, de vida media de 194 días, se sugiere que se derivan por transdiferenciación de células mucinosas del cuello las cuales le tomaría 14 días (2). La diferenciación de estas células principales está regulada por el factor de transcripción Mist-1 y el ácido retinoico. (5,6). Las células Parietales, generadas por células madre gástricas y derivadas de células preparietales, secretan ácido y expresan los genes: Arf 1, Sod 2, Cdhr 5, Fads 1, Calm 2, Igfbp 2, y Pthlh (1) y están regulados por sonichedge hog (shh), Gastrina y proteína morfogénica ósea (BMP) (7).

En la región del istmo de las glándulas se observa proliferación de células inmaduras por lo que se presume serían las células madre gástricas.

Es importante encontrar un marcador específico para células madres para el estómago. Qiao (8) publica un trabajo sobre marcadores para células progenitoras y células madre cancerosas gástricas. Barker (9). Identifica células madre en intestino y colon con el marcador Lgr5. El ideal es encontrar marcadores para células madre no tumorales y diferenciarlos de las células madre cancerosas que al parecer son las refractarias a los tratamientos actuales de cáncer.

Quante (10), y Houghton (11) publican sus trabajos sobre cáncer gástrico originado de células procedentes de la médula ósea.

Hay una serie de señales de Renovación y Diferenciación de células madre gástricas en relación a vías patológicas como son:Hedgehog, Wnt, Notch, EGF, BMP.

La Cascada de la carcinoma gástrica implica a la inflamación crónica producida por el Helicobacter pylori con la pérdida de células parietales y la correspondiente atrofia oxíntica, que lleva a la metaplasia intestinal predominante en el píloro y la SPEM (espamolitic polipeptide – Expresing, metaplasia) en el cuerpo. Es decir la inflamación crónica modificada el proceso de diferenciación, la génesis de dos líneas celulares metaplásicas Tff2/SPEM y la conocida metaplasia intestinal.

Estos cambios completarían las cascada con la progresión a Displasia y Carcinoma. Los Cambios moleculares que acompañan esta secuencia no está bien definida, sin embargo hay evidencia de signos aberrantes en la vía Wnt que sobre todo se encuentra en el carcinoma gástrico de tipo intestinal y sobre todo en el estómago distal (12, 13). La observación de pérdida de APC en, el marcador Lgr5 de célula madre y la aparición rápida de proliferación de adenomas en el píloro indicaría que el carcinoma se inicia por la falta de regulación de la actividad de la vía Wnt.

En resumen, la renovación de células madre y carcinoma gástrica están íntimamente ligados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mimeault M, et al: Stem cells: a revolution in 1. Khurana S, Mills JC. The gastric mucosa development and differentiation. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2010;96:93-115.
- Karam SM, Leblond CP: Dynamics of epithelial cells in the corpus of the mouse stomach. III. Inward migration of neck cells followed by progressive transformation into zymogenic cells. *Anat Rec* 1993;236:297-313.
- Fukaya M, Isohata N, Ohta H, Aoyagi K, Ochiya T, Saeki N, Yanagihara K, Nakanishi Y, Taniguchi H, Sakamoto H, Shimoda T, Nimura Y, Yoshida T, Sasaki H. Hedgehog signal activation in gastric pit cell and in diffuse-type gastric cancer. *Gastroenterology* 2006;131:14-29.
- Nomura S, Settle SH, Leys CM, Means AL, Peek RM Jr, Leach SD, Wright CV, Coffey RJ, Goldenring JR. Evidence for repatterning of the gastric fundic epithelium associated with Menetrier's disease and TGF α overexpression. *Gastroenterology* 2005;128:1292-305.
- Ramsey VG, Doherty JM, Chen CC, Stappenbeck TS, Konieczny SF, Mills JC. The maturation of mucus-secreting gastric epithelial progenitors into digestive-enzyme secreting zymogenic cells requires Mist1. *Development* 2007;134:211-22.
- Karam SM, John R, Alpers DH, Ponery AS. Retinoic acid stimulates the dynamics of mouse gastric epithelial progenitors. *Stem Cells* 2005;23:433-41. Gastric stem cells and gastric cancer stem cells <http://dx.doi.org/10.5115/acb.2013.46.1.8> *Anat Cell Biol* 2013;46:8-18 www.acbjournal.org
- Stepan V, Ramamoorthy S, Nitsche H, Zavros Y, Merchant JL, Todisco A. Regulation and function of the sonic hedgehog signal transduction pathway in isolated gastric parietal cells. *J Biol Chem* 2005;280:15700-8.
- Qiao XT, Gumucio DL. Current molecular markers for gastric progenitor cells and gastric cancer stem cells. *J Gastroenterol* 2011;46:855-65.
- Barker N, van Es JH, Kuipers J, et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature* 2007; 449:1003-1007.
- Quante M, Tu SP, Tomita H, Gonda T, Wang SS, Takashi S, Baik GH, Shibata W, Diprete B, Betz KS, Friedman R, Varro A, Tycko B, Wang TC. Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth. *Cancer Cell* 2011;19:257-72.
- Houghton J, Stoicov C, Nomura S, Rogers AB, Carlson J, Li H, Cai X, Fox JG, Goldenring JR, Wang TC. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004; 306:1568-71.
- Clements WM, Wang J, Sarnaik A, Kim OJ, MacDonald J, Fenoglio-Preiser C, Groden J, Lowy AM. Beta-catenin mutation is a frequent cause of Wnt pathway activation in gastric cancer. *Cancer Res* 2002;62:3503-6.
- Tomita H, Yamada Y, Oyama T, et al. Development of gastric tumors in Apc(Min/+) mice by the activation of the beta-catenin/Tcf signaling pathway. *Cancer Res* 2007;67:4079-4087.
- Barker N, Huch M, Kujala P, et al. Lgr5(+) stem cells drive self-renewal in the stomach and build long-lived gastric units in vitro. *Cell Stem Cell* 2010;6:25-36.
- Hoffmann W. Stem cells, self-renewal and cancer of the gastric epithelium. *Curr Med Chem* 2012;19:5975-83.
- Mills JC, Shivdasani RA. Gastric epithelial stem cells. *Gastroenterology* 2011;140:412-24.
- Bjerknes M, Cheng H. Multipotential stem cells in adult mouse gastric epithelium. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283:G767-G777.
- Xiao C, Feng R, Engevik AC, Martin JR, Tritschler JA, Schumacher M, Koncar R, Roland J, Nam KT, Goldenring JR, Zavros Y. Sonic Hedgehog contributes to gastric mucosal restitution after injury. *Lab Invest* 2013;93:96-111.
- Xiao C, Ogle SA, Schumacher MA, Schilling N, Tokhunts RA, Orr-Asman MA, Miller ML, Robbins DJ, Hollande F, Zavros Y. Hedgehog signaling regulates E-cadherin expression for the maintenance of the actin cytoskeleton and tight junctions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;299:G1252-65.
- Xiao C, Ogle SA, Schumacher MA, Orr-Asman MA, Miller ML, Lertkowitz N, Varro A, Hollande F, Zavros Y. Loss of parietal cell expression of Sonic hedgehog induces hypergastrinemia and hyperproliferation of surface mucous cells. *Gastroenterology* 2010;138:550-61, 561.e1-8.
- Katayama Y, Takahashi M, Kuwayama H. Helicobacter pylori causes runx3 gene methylation and its loss of expression in gastric epithelial cells, which is mediated by nitric oxide produced by macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;388:496-500.
- Bleuming SA, Kodach LL, Garcia Leon MJ, Richel DJ, Peppelenbosch MP, Reitsma PH, Hardwick JC, van den Brink GR. Altered bone morphogenetic protein signalling in the Helicobacter pylori-infected stomach. *J Pathol* 2006;209:190-7.
- Park Y, Kim JW, Kim DS, Kim EB, Park SJ, Park JY, Choi WS, Song JG, Seo HY, Oh SC, Kim BS, Park JJ, Kim YH, Kim JS. The bone morphogenesis protein-2 (BMP-2) is associated with progression to metastatic disease in gastric cancer. *Cancer Res Treat* 2008;40:127-32.
- Park Y, Kang MH, Seo HY, Park JM, Choi CW, Kim YH, Kim IS, Kim JS, Oh SC. Bone morphogenetic protein-2 levels are elevated in the patients with gastric cancer and correlate with disease progression. *Med Oncol* 2010;27:1192-9.
- Han ME, Oh SO. Gastric Stem Cells and Gastric Cancer Stem Cells. *Anat Cell Bio*/2013-46(1):8-17

Dr. Juvenal Sánchez Lihón.
Director de Acta Cancerológica