

“THE STEM CELL HYPOTHESIS COULD EXPLAIN THE NATURE OF LUNG CANCERS”

DIARIO MÉDICO: 14/10/2008

BY MARÍA R. LAGO. LA CORUÑA

The heterogeneity and regionality of lung cancer suggest the involvement of stem cells. In fact, their role has already been demonstrated in animal models. This was explained in the first ever workshop on cancer stem cell held in Spain on the 9th and 10th of October, 2008 in A Coruña.

Adam Beltrán, thoracic surgeon and researcher, presented in this special stem cell meeting that took place in A Coruña the conclusions of the Thoracic Oncology Laboratory at the University of California in San Francisco, led by professor **David M. Jablons**, chief of Thoracic Surgery and Thoracic Oncology in this teaching university hospital. This research group is an extraordinary reference group that combines basic research with clinical practice. The group focuses on the identification, isolation and culture of stem cells in human lung cancer through a set of various cell surface markers. "We have some populations of cells that display characteristics of stem cell-like cells and we are now going to do functional experiments injecting them into mice to test their ability to regenerate the original tumors" explained Dr Beltrán.

The role of stem cells in lung cancer has been demonstrated in transgenic mice. The Jablons' team is taking this matter further through their hypothesis that stem cells are determinant in the carcinogenesis of lung cancer. Their premise is supported with evidence from various experimental processes carried out both in vitro and in vivo; "The heterogeneity and regionality of human lung cancer suggest the involvement of stem cells. In the murine animal model it has been shown that these regional histological differences correspond to different niches with specific microenvironments that nurture and support, through certain molecules and signaling factors secreted by different stem cells, which eventually leads to tumors with differing biologies and clinical consequences".

SIGNALING PATHWAYS

Another research effort of the Jablons' team focuses on two cellular signaling pathways: the WNT and the Hedgehog (Hh) pathways are essential during embryogenesis and the organogenesis of the lung; interestingly they remain dormant during adulthood. The Jablons' group discovered that many component of the WNT pathway do not function

properly in human lung cancer. The results of their research leads to the conclusion that the deregulation of WNT leads to its reactivation in the process of lung carcinogenesis, a concept that allows the potential to develop novel therapeutic targets. In addition, the Dr Beltrán's team has managed to restore specific Wnt anomalies in the mouse model leading to tumor size decrease. There is a connection between the two signaling pathways and stem cells "If you lose your normal homeostatic role, stem cells can become malignant, that is, they will acquire abnormal pluripotent functions, beyond their role in tissue homeostasis". In fact, one of his goals is to verify in an experimental model the role of certain small molecules designed against specific WNT and Hh components. "We will test these molecules to determine their effectiveness against tumors generated by stem cells", Dr **Adam Beltrán** explained.

ORIGINAL ARTICLE IN SPANISH

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Las células troncales podrían explicar el cáncer de pulmón

La heterogeneidad y regionalidad del cáncer de pulmón sugieren que hay células troncales implicadas. De hecho, su responsabilidad ya ha quedado demostrada en modelo animal. Así se ha expuesto en el I Workoshop sobre células madre cancerígenas celebrado en España.

14/10/2008

Adam Beltrán, cirujano torácico e investigador, ha presentado en la reunión que ha tenido lugar en La Coruña las conclusiones del Laboratorio de Oncología Torácica de la Universidad de California en San Francisco, que dirige **David M. Jablons**, jefe de Cirugía y Oncología Torácicas de este hospital universitario. Se trata de un grupo de referencia que compagina la investigación básica con la práctica clínica.

El grupo está concentrado en identificar, aislar y cultivar células madre de cáncer de pulmón a través de un conjunto de marcadores. "Tenemos algunas poblaciones de células con características troncales y ahora vamos a hacer experimentación funcional inyectándolas en ratones para comprobar la capacidad que tienen de regenerar el tumor", ha explicado Beltrán.

En modelo transgénico de ratón la responsabilidad de las células madre en el cáncer de pulmón ha quedado demostrada. El equipo de Jablons está dando el paso siguiente porque su hipótesis es que las células madre son determinantes cuando la enfermedad aparece en humanos. La premisa tiene que ver con la evidencia de la clínica humana y los

hallazgos de los procesos in vitro y en vivo: "La heterogeneidad y regionalidad del cáncer de pulmón humano sugieren la participación de las células troncales porque en el modelo animal murino se ha visto que esas diferencias regionales se corresponden con diferentes nichos con microambientes que acunan y apoyan, mediante ciertas moléculas de señalización y factores secretados, a células troncales de distintas sutilezas, lo que da lugar a tumores de características biológicas y consecuencias clínicas distintas".

Vías de señalización

Otra variante de su trabajo se centra en dos vías de señalización celular: Wnt y Hedgehog (Hh), esenciales durante la embriogénesis y la organogénesis del pulmón y que quedan latentes en la edad adulta. El grupo descubrió que los Wnt no funcionan con normalidad en el cáncer de pulmón humano. Su teoría es que esta desregularización indica que la vía Wnt se reactiva durante el proceso canceroso y pueden encontrarse en ella dianas terapéuticas. Además, ha logrado restaurar las anomalías en modelo animal, lo que hace decrecer al tumor.

Existe una conexión entre las dos vías de señalización y las células madre: "Si se pierde su función, las células troncales pueden malignizarse, es decir, adquirir funciones pluripotentes, en este caso anómalas, más allá de su papel de homeostasis".

Precisamente, uno de sus objetivos es verificar en modelo experimental las consecuencias de algunas small molecules diseñadas para las Wnt y Hh: "Se ensayarán para averiguar su eficacia contra los tumores creados por las células troncales".