



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



FORO DE RESIDENTES

FR - El papel de las células madre epidérmicas en el desarrollo del carcinoma basocelular



The Role of Epidermal Stem Cells in the Origin of Basal Cell Carcinoma

L. Prieto-Torres*, S. Hernández-Ostiz, E. Pelegrina-Fernández y C. Conejero del Mazo

Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

PALABRAS CLAVE

Carcinoma basocelular;
Origen;
Células madre epidérmicas

KEYWORDS

Basal cell carcinoma;
Origin;
Epidermal stem cells

La epidermis y sus anejos albergan distintos tipos de células madre (CM). Así, la epidermis interfolicular contiene las células progenitoras que proliferan y dan lugar a las capas del epitelio estratificado que forman la barrera cutánea. El epitelio de las glándulas sebáceas también se renueva continuamente durante el proceso de la homeostasis en la edad adulta. El ciclo del folículo piloso, sin embargo, se caracteriza por fases alternas de crecimiento y de degeneración, necesitando, de esta forma, a las CM solo de forma periódica, mientras que las glándulas sudoríparas se encuentran en estado quiescente en condiciones normales¹. Las CM de los distintos compartimientos expresan marcadores

específicos, lo que permite, utilizando las técnicas de *lineage tracing*, «marcar» de forma específica las células de nuestro interés y evaluar su evolución a lo largo del tiempo. El carcinoma basocelular (CBC) es un tumor con crecimiento localmente invasivo, que se asocia a la activación de la vía Hedgehog (HH), vía en la que participan el receptor de HH Patched (PTCH) y Smoothed (SMO), cuya activación promueve la expresión de genes implicados en carcinogénesis y que durante mucho tiempo se postuló se originaba de las células del *bulge* del folículo piloso.

Los investigadores del grupo de Cédric Blanpain, de la Universidad Libre de Bruselas, han usado un modelo murino de CBC basado en la activación de SMO para investigar la capacidad de las CM de los distintos compartimientos para dar origen a este tipo de tumor. Para ello, se utilizaron ratones modificados genéticamente (*knockin* condicionales mediante el sistema CREER-LoxP), que portan el gen SmoM2. CREER hace referencia a la enzima Cre-recombinasa asociada al receptor de estrógenos (ER), de tal modo que la administración de tamoxifeno induce la recombinación de Cre, con la consiguiente activación del oncogén SmoM2, que a su vez activa la vía HH. La asociación de CREER/SmoM2 a un marcador específico de las CM de cada compartimento, permite sobreexpresar el oncogén SmoM2 de forma selectiva, en los distintos tipos de las CM epidérmicas, permitiendo investigar cuáles de estas células son las responsables de iniciación del CBC. De esta forma, los investigadores utilizaron ratones K14-CREER/SmoM2 (la administración de tamoxifeno induce la activación de la vía HH en la mayoría de las células de la capa basal de la epidermis), Shh-CREER/SmoM2 (activación de la vía HH en las células de amplificación de tránsito del folículo piloso), K15 y K19-CREER/SmoM2

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lucia14.prie@msn.com (L. Prieto-Torres).

(activación de la vía HH en las células del *bulge*), demostrando que la activación de SmoM2 en *bulge* o en las células de amplificación de tránsito del folículo piloso no inducen la formación de CBC. El análisis clonal (que permite marcar un número determinado de células de interés y poder seguir su evolución en el tiempo) ha puesto de manifiesto que el 90% de los CBC superficiales se originan de las CM localizadas en la epidermis interfolicular, mientras que el resto de los CBC se originan del infundíbulo. Además, el perfil de transcripción de las células adultas de la epidermis interfolicular que sobreexpresan SmoM2 ha permitido ver, que antes de dar lugar al CBC invasivo, las células iniciadoras de tumor se reprograman, acercándose en su perfil a las células progenitoras del folículo piloso². Así, la expresión gradual de los marcadores del folículo piloso por las células de la epidermis interfolicular que sobreexpresan el oncogén y que progresan hacia el CBC demuestra que la expresión de los marcadores puede dar lugar a una falsa interpretación del origen del CBC³. Estos resultados contradicen los publicados por los

investigadores americanos de grupo de Ervin Epstein, quienes utilizando ratones heterocigotos para el receptor PTCH, indicaron que los CBC se originaban mayoritariamente de las CM situadas en la región del *bulge* del folículo piloso⁴.

Bibliografía

1. Blanpain C, Fuchs E. Stem cell plasticity. Plasticity of epithelial stem cell in tissue regeneration. *Science*. 2014;344:1242-281.
2. Youssef KK, van Keymeulen A, Lapouge G, Beck B, Michaux C, Achouri Y, et al. Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma. *Nat Cell Biol*. 2010;12:299-305.
3. Youssef KK, Lapouge G, Bouvrée K, Rorive S, Brohée S, Appelstein O, et al. Adult interfollicular tumor-initiating cells are reprogrammed into an embryonic hair follicle progenitor-like fate during basal cell carcinoma initiation. *Nat Cell Biol*. 2012;14:1282-94.
4. Wang GY, Wang J, Mancianti ML, Epstein EH. Basal cell carcinomas arise from hair follicle stem cells in Ptch1(+/-) mice. *Cancer Cell*. 2011;19:114-24.