



## ORIGINAL

# Respuesta hormonal de las células madre de mama y resistencia a tamoxifeno



Giacomo Domenici<sup>a</sup>, Miriam Rábano<sup>a</sup>, Marco Piva<sup>a</sup>, Oihana Iriondo<sup>a</sup>,  
Ignacio Zabalza<sup>b</sup>, José Antonio López-Ruiz<sup>c</sup> y María del Mar Vivanco<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> CIC bioGUNE, Derio, Vizcaya, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao, Vizcaya, España

<sup>c</sup> Pretelmagen, Bilbao, España

Recibido el 3 de mayo de 2014; aceptado el 23 de julio de 2014

Disponible en Internet el 27 de septiembre de 2014

### PALABRAS CLAVE

Estrógeno;  
Tamoxifeno;  
Fulvestrant;  
Células madre;  
Células madre  
cancerosas;  
Resistencia a terapia;  
Sox2;  
Biomarcador

### Resumen

**Objetivo:** Determinar la influencia a nivel celular y molecular de varios tratamientos hormonales (estrógeno, tamoxifeno y fulvestrant) sobre las células epiteliales y las células madre de la mama sana y tumoral.

**Métodos:** Se emplearon muestras de tejido mamario sano y tumoral, así como líneas celulares de cáncer de mama y células resistentes a tamoxifeno, para analizar los efectos de las hormonas sobre la proliferación y diferenciación celular.

**Resultados:** Las células epiteliales y las células madre de la mama respondieron de forma diferente a los tratamientos hormonales. Las células resistentes a tamoxifeno presentaban un mayor contenido de células madre cancerosas y expresaban niveles de Sox2 más elevados, mientras que los niveles de expresión del receptor de progesterona eran muy bajos. Las células resistentes a tamoxifeno eran, además, más resistentes al tratamiento con fulvestrant.

**Conclusiones:** El desarrollo de resistencia a tamoxifeno está asociado con un incremento en el contenido de células madre cancerosas. El tratamiento con fulvestrant no parece disminuir la población de células madre cancerosas. Sox2 podría ser un biomarcador de resistencia a tamoxifeno en el cáncer de mama.

© 2014 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Estrogen;  
Tamoxifen;  
Fulvestrant;  
Stem cells;

### Hormone response of breast stem cells and tamoxifen resistance

#### Abstract

**Objective:** To determine the influence of various hormones (estrogen, tamoxifen and fulvestrant) on cell proliferation and differentiation in normal and cancer breast stem cells.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mdmvivanco@cicbiogune.es](mailto:mdmvivanco@cicbiogune.es) (M.d.M. Vivanco).

Cancer stem cells;  
Resistance;  
Sox2;  
Biomarker

**Methods:** Primary tissue samples, breast cancer cell lines and tamoxifen-resistant cells were used to analyze the effects of hormones on cell proliferation and differentiation.

**Results:** Breast epithelial cells and stem cells responded differentially to hormone treatments. Tamoxifen-resistant cells showed increased cancer stem cell content and expressed higher Sox2 levels, while progesterone receptor levels were very low. Tamoxifen-resistant cells were resistant to fulvestrant treatment.

**Conclusions:** The development of tamoxifen resistance is associated with an increase in cancer stem cell content. Treatment with fulvestrant does not appear to reduce the cancer stem cell population. Sox2 could represent a biomarker of tamoxifen resistance in breast cancer.

© 2014 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La glándula mamaria es un órgano altamente regenerativo que puede experimentar múltiples ciclos de proliferación, diferenciación y apoptosis durante diferentes etapas de la vida, como la pubertad, el embarazo o la lactancia. Esta capacidad evidenció la presencia en la mama de células con características de células madre, es decir, con capacidad de autorrenovación (dar lugar a células iguales a ellas mismas) y de diferenciación (en la mama, a células luminales y células mioepiteliales)<sup>1</sup>. Debido a su larga vida, las células madre tienen el potencial de sufrir mayor número de mutaciones y, por lo tanto, perder el control de sus propiedades y dar origen a un tumor.

El cáncer de mama es una enfermedad muy heterogénea a nivel histológico y, sobre todo, a nivel molecular. Esta heterogeneidad se ve reflejada también a nivel celular con la identificación, en los carcinomas de mama, de una pequeña subpoblación de células con características de células madre, las células madre cancerosas (CSC).

Hoy en día es un hecho aceptado que las vías de señalización que controlan el destino y la función de las células madre se encuentran con frecuencia alteradas en el cáncer de mama y otros tipos de cáncer<sup>2</sup>. En consecuencia, se ha postulado la hipótesis de que las CSC son las células responsables de la iniciación de los tumores y, además, son más resistentes a las terapias actuales como la radioterapia<sup>3</sup>, la quimioterapia<sup>4</sup> o la terapia hormonal<sup>5</sup>. Por otra parte, se ha demostrado que los tumores de alto grado contienen un mayor número de células con fenotipo de células madre que los tumores más diferenciados<sup>6,7</sup>.

Se han empleado diferentes estrategias para identificar y caracterizar las células madre de la mama sana y tumoral, incluyendo la capacidad de formar mamoesferas<sup>8</sup>, la presencia de células con fenotipo doble positivo (DP, es decir que expresan ambos antígenos de superficie, EMA<sup>+</sup> y CALLA<sup>+</sup>)<sup>9</sup>, con la expresión de los marcadores de superficie CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-/low</sup><sup>10</sup>, *side population* (SP, con mayor capacidad de expulsar la tinción Hoechst 33342)<sup>11</sup> o la elevada actividad aldehído deshidrogenasa<sup>12</sup>. En este estudio analizamos la respuesta de las células madre de la mama, empleando varios de estos fenotipos, para investigar la influencia de los estrógenos, tamoxifeno y fulvestrant sobre las células madre

en la mama sana y en cáncer de mama, con especial énfasis en su implicación en la resistencia a la terapia hormonal.

## Pacientes y métodos

### Pacientes

El tejido de mama sano (n = 15) fue obtenido de mujeres premenopáusicas sin historia previa de cáncer de mama, que se sometieron a mamoplastia de reducción. Las muestras de tumores (n = 10) fueron obtenidas de mujeres con cáncer de mama (rango de edad de 42 a 80 años, sin criterios de inclusión ni exclusión, las muestras incluían diferentes tipos de carcinomas mamarios). En todos los casos las pacientes ofrecieron su consentimiento informado y firmado, y todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi y del Hospital de Galdakao-Usansolo.

### Materiales y métodos

#### Procesamiento del tejido mamario

El tejido mamario fue procesado inmediatamente para su estudio, como se ha descrito previamente<sup>13</sup>. El tejido fue cortado y digerido con colagenasa a 37°C. Después de varios lavados, los organoides (fragmentos muy pequeños de epitelio mamario, ductales y lobuloadveolares, obtenidos directamente tras la digestión del tejido mamario) fueron separados, filtrados y disgregados para dar lugar a una suspensión celular. Las células tumorales fueron aisladas empleando el mismo procedimiento.

#### Cultivo celular

Las líneas MCF-7 y T47D se obtuvieron de la *American Type Culture Collection*, y las células resistentes a tamoxifeno de estas líneas celulares (MCF-7-TamR y T47D-TamR) fueron desarrolladas manteniendo las células en presencia de una concentración de  $5 \times 10^{-7}$  M de 4-OH-tamoxifeno durante más de 6 meses. Las líneas fueron mantenidas en medio DMEM/F-12 con GlutaMAX<sup>TM</sup> suplementado al 10% con suero fetal bovino y con 1% penicilina/estreptomicina a 37°C y atmósfera del 5% de CO<sub>2</sub>. Las mamoesferas se cultivaron durante una semana en medio DMEM/F-12 con GlutaMAX<sup>TM</sup>,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3973744>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3973744>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)