

¿Canibalismo celular? Entosis

Es difícil sustraerse a la atracción de lo novedoso, lo raro, lo curioso y poco conocido. ¿Quién se resiste? La atractiva novedad es un artículo con la descripción, mecanismo y las conjeturas sobre la función del “canibalismo celular”, fenómeno observado y descrito hace mucho tiempo, con el cual ha tropezado alguna vez cualquiera con experiencia en cito o histopatología, y que ahora lleva un nuevo nombre: entosis¹.

El canibalismo celular se refiere, en particular, a la capacidad de las células malignas de ingerir enteras a otras células malignas, o, más bien, a observar en un extendido o en un corte histológico de un tejido, una célula maligna dentro de otra semejante. Es un hecho conocido desde hace más de cien años, dicen las referencias². Pero se hizo más visible y evidente con la expansión de la citopatología exfoliativa, de líquidos, derrames o lavados de las cavidades del cuerpo, o la de punciones con una aguja fina que aspiran células y fragmentos de tumores. Varias publicaciones, muchas en *Acta Cytologica*, han insistido en la observación en distintas circunstancias. En histopatología se ha indicado como característico del carcinoma de células gigantes del pulmón y observado también en el carcinoma *oat-cell* del mismo órgano^{3,4}.

En la biblioteca que tenemos a mano, encontramos que un libro de citopatología, del año 1968, estándar de su época (pesa 1 880 g) no menciona el canibalismo celular⁵. Un manual sin pretensiones, de 1976 (1 090 g), y cuyo propósito es presentar “en la forma más simple la riqueza de detalles morfológicos específicos en las células exfoliadas de distintos sitios”, menciona al canibalismo celular ocho veces en el índice. En muchas ocasiones, dice el autor, el canibalismo entre dos células atípicas es pseudo-canibalismo: una célula pequeña yace sobre una depresión del citoplasma de una más grande, y sólo indica que dos células han crecido en un espacio muy pequeño. Agrega que el pseudo-canibalismo puede verse aun en lesiones benignas y sólo indica rápido crecimiento de células confinadas a un área reducida⁶. Un tratado de citopatología, de 1996, en dos pesados volúmenes (7 900 g), menciona el canibalismo en la página 281 del primer volumen, cuando se refiere a mesotelioma, y dice: “Numerous ‘cell-in-cell’ patterns (also known as ‘cell embracing’, ‘pincer-like grip’, ‘cell engulfment’, and ‘cannibalism’)[...] are common in mesothelioma and rare in benign effusions” (“Numerosos patrones de ‘célula-en célula’ (también conocidos como ‘abrazo celular’, ‘agarradas como con pinza’, ‘engullimiento celular’ y, también, ‘canibalismo’)[...] son comunes en los mesoteliomas y raros en los derrames benignos”). No arriesga una hipótesis que lo explique⁷. La diversidad de denominaciones para el hallazgo de células dentro de células de la misma especie, y la reserva para aceptar el canibalismo es lógica: si las observaciones se hacen en un solo plano, el grosor de un extendido o de un corte histológico son tales que esos patrones se pueden interpretar como falsas imágenes, pseudo-canibalismo, debidas a que una célula pequeña yace sobre el citoplasma de otra más grande, o a que dos células están unidas en otro plano, una mitosis con separación incompleta.

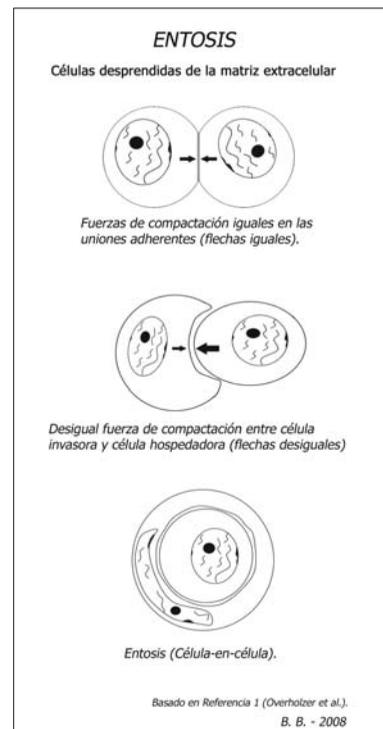
Veamos las circunstancias donde una célula (o varias) puede estar, o parece estar, dentro de otra, en el citoplasma de otra. Los macrófagos, los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y las células dendríticas son los fagocitos profesionales, células capaces de devorar partículas animadas, inanimadas, fragmentos de células e incluso células enteras. Cuando los macrófagos ingieren eritrocitos el proceso se llama eritrofagocitosis, cuando ingieren cualquier célula sanguínea se llama hematofagia. En

la emperipolesis (del griego: *em*, adentro+ *peri*, alrededor, y *poleomai*, errando alrededor), término acuñado por Humble, Jayne y Pulvertaft en 1956, una o varias células, en particular linfocitos, parecen encontrarse en el citoplasma de macrófagos, pero todas permanecen intactas y la situación es reversible, las que entraron pueden salir; el fenómeno primero se observó en cultivos de células y de tejidos⁸. En realidad, en la emperipolesis las células que están dentro de otra célula están metidas en invaginaciones de la membrana celular, no en el citoplasma; por eso entran, se desplazan y salen sin consecuencias, de ahí el nombre. La emperipolesis, linfocitos metidos en los macrófagos o linfocitofagocitosis, es un rasgo histológico distintivo en los tejidos afectados por la enfermedad de Rosai-Dorfman⁹. Es también emperipolesis la que ocurre en mielodisplasias como la trombocitemia primaria o esencial: en invaginaciones de la membrana celular de los megacariocitos se encuentran otras células mieloides¹⁰.

Volvamos al principio. El artículo que atrajo nuestra atención llega al “canibalismo celular” cuando los autores estudian el destino de las células de la línea MCF10A, células epiteliales derivadas de tejido mamario normal suspendidas en un medio de cultivo, y encuentran que algunas células parecían estar en el interior de grandes vacuolas de otras células. Confirmaron la conjetura marcando las células con dos colores diferentes de fluorescencia y analizando el proceso de incorporación con microscopía confocal (en tres dimensiones). No se trataba de una superposición de células sino de la inclusión completa, no sólo de una célula dentro de otra, sino también, a veces, de más de una. La inmuno-marcación de las membranas celulares con beta-catenina, la microscopía de contraste de fases filmada en intervalos de tiempo (*time-lapse microscopy*), y la microscopía electrónica de transmisión y de barrido, confirmaron el fenómeno en su morfología y secuencia temporal. Descartaron que el fenómeno esté relacionado con la apoptosis y la fagocitosis.

En este punto, los autores averiguan y establecen que el fenómeno ocurre, en distinta magnitud, en todos los cultivos de un panel de líneas celulares humanas –benignas y malignas–, que para que ocurra se requieren, primero, cadherinas y la formación de uniones adherentes (*adherens junctions*). Luego, para que una célula penetre adentro de otra, se necesita la fuerza generada por la polimerización de la actina, y la miosina II activadas por la familia de proteínas Rho-GTP (guanosina 5'trifosfatasa) y sus efectores ROCK1 y ROCK2, y proponen que, para que las células invasoras entren en las hospedadoras la fuerza de compactación de las uniones adherentes, dependiente de Rho, ROCK y miosina, sea mayor en la célula invasora que en la hospedadora (Figura). El fenómeno es, entonces, un proceso activo que requiere de las proteínas que funcionan como moléculas motoras del movimiento celular y de sus activadores. Una célula no devora, como un caníbal, a otra semejante, sino que una célula invade a otra. Establecidos estos hechos los autores acuñan para este proceso de incorporación celular el nombre de entosis (del griego: *entos*, adentro, dentro). ¿Qué les pasa a las células incluidas? Algunas mantienen su actividad metabólica intacta, se dividen y salen de la célula a la que entraron, como en la emperipolesis. Otras, la mayor parte, son digeridas por los lisosomas o, cuando este mecanismo no funciona, por un programa apoptótico alterno.

Finalmente, los diligentes investigadores buscaron entosis en especímenes clínicos con células humanas malignas (líquidos pleurales, tejidos de carcinomas de mama y otras localizaciones) con algunas



de las técnicas que usaron en la investigación experimental, y encontraron células-en células, entosis, en porcentaje no mayor del 2.5% de la población total de células tumorales en los casos positivos.

En suma, los autores proponen que cuando las células se desconectan de la matriz extracelular (membranas basales), ausente la fuerza de las integrinas, receptores que las unen a la matriz extracelular, las células se compactan por medio de la cadherinas en las uniones adherentes pero, debido a las desiguales fuerzas de compactación entre las células, fuerzas que dependen de la actomiosina, de Rho y ROCK, una célula empuja y penetra en otra. Una vez adentro puede ser destruida, –recién entonces la célula invadida se convierte en “caníbal”–, o la invasora permanece intacta y sale como si nada hubiera pasado. Es lo contrario de la estática interpretación inicial, la célula que contiene otra célula no es una célula “caníbal”, es una célula invadida, un huésped forzado, que a veces puede destruir al ocupante. El artículo no podía pasar inadvertido¹¹⁻¹².

La investigación básica con las técnicas de la biología celular da respuestas a preguntas surgidas de observaciones de la cito e histopatología clínica. Preguntas imposibles de responder si sólo se usan los métodos clínicos corrientes. Pero estas observaciones, a su vez, responden a preguntas que surgen en la biología celular. Este fructífero intercambio de estímulos es manifiesto cuando se aligera la formalidad, como en la reveladora entrevista de Alyssa Kneller a los autores¹³.

Queda por resolver el significado biológico de la entosis: ¿Es un mecanismo de supresión o de progresión tumoral? ¿Cuál es su magnitud en el organismo? ¿Es un indicador del grado de malignidad de un tumor? ¿Qué ocurre a las células que entraron y salieron? De todas maneras, como dice el título del trabajo que nos atrajo, la entosis es, por lo menos, “un proceso de muerte celular no apoptótico que ocurre por la invasión de una célula a otra”, una de las varias formas que tienen de morir las células.

Juan Antonio Barcat

e-mail: jbarcat@yahoo.com.ar

- Overholtzer M, Mailloux AA, Mouneimne G, et al. A nonapoptotic cell death process, entosis, that occurs by cell-in-cell invasion. *Cell* 2007; 131: 966-79.
- Lugini L, Matarrese P, Tinari A, et al. Cannibalism of live lymphocytes by human metastatic but not primary melanoma cells. *Cancer Res* 2006; 66: 3629-38.
- Wang N-S, Seemayer TA, Ahmed MN, Knaak J. Giant cell carcinoma of the lung. A light and electron microscopic study. *Hum Path* 1976; 7: 3-16.
- DeSimone PA, East R, Powell RD. Phagocytic tumor cell activity in oat-cell carcinoma of the lung. *Hum Path* 1980; 11 (Suppl): 535-9.
- Koss LG. Diagnostic cytology and its histopathological bases. Second edition. Philadelphia: Lippincott, 1968.
- Naib ZM. Exfoliative cytopathology. Second edition. Boston: Little, Brown and Company, 1976. Chapter 6. Malignant cells, pp 131-41.
- May RM. The art and science of cytopathology. Chicago: ASCP Press, 1996. Volume I: Exfoliative cytology. Volume II: Aspiration cytology. Vol. I: p. 281, 309. Fig. [66-18.83].
- Pulvertaft RV. Cellular associations in normal and abnormal lymphocytes. (Illustrated by a film). *Proc R Soc Med* 1959; 52: 315-22.
- Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinicopathological entity. *Arch Pathol* 1969; 87:63-70.
- Thiele J, Krech R, Choritz H, Georgii A. Histomorphometry of bone marrow biopsies in chronic myeloproliferative disorders with associated thrombocytosis-features of significance for the diagnosis of primary (essential) thrombocythaemia. *Virchows Arch A Pathol Anat Histo-pathol.* 1988; 413: 407-17.
- White E. Entosis: It's a cell-eat world. *Cell* 2007; 131: 840-2.
- Le Bot N. Entosis: cell death by invasion. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 1346.
- Kneller A. Unsafe Harbor. In: FOCUS | November 30, 2007 | CELL BIOLOGY. At: http://focus.hms.harvard.edu/2007/113007/cell_biology.shtml; accessed April 24, 2008. [Online. News from the Harvard Medical, Dental and Public Health Schools].