

Las células metastásicas y su viaje a tierras lejanas

Georgina **González Ávila**
Bettina **Sommer**

El cáncer sigue siendo un grave problema, como lo muestran los datos recabados por la Organización Mundial de la Salud que indican que su incidencia alcanzó los 19,292,789 nuevos casos y su mortalidad aumentó a 9,958,133 muertes a nivel mundial en 2020 (IARC, 2020). La gran mortalidad se debe a que alrededor del 90 % de las muertes son causadas por las metástasis que confieren un carácter sistémico a esta enfermedad, complicando su manejo. Por lo tanto, para el diseño de nuevas estrategias para su diagnóstico y tratamiento es importante conocer cuáles son los pasos que llevan a las células tumorales a formar lesiones metastásicas.

Las metástasis se forman por una serie de complejos procesos ligados uno con otro que permiten a las células cancerosas desprenderse del tumor primario y llegar a través de la circulación sanguínea a otros tejidos. En términos generales, la cascada metastásica consta de los siguientes pasos: transformación de las células cancerosas en potencialmente metastásicas dentro del tumor primario, invasión de los tejidos circundantes, entrada a los vasos sanguíneos o intravasación, desplazamiento por el torrente sanguíneo y linfático, extravasación, y formación de nuevas colonias metastásicas (Figura 1) (González-Ávila *et al.*, 2019).

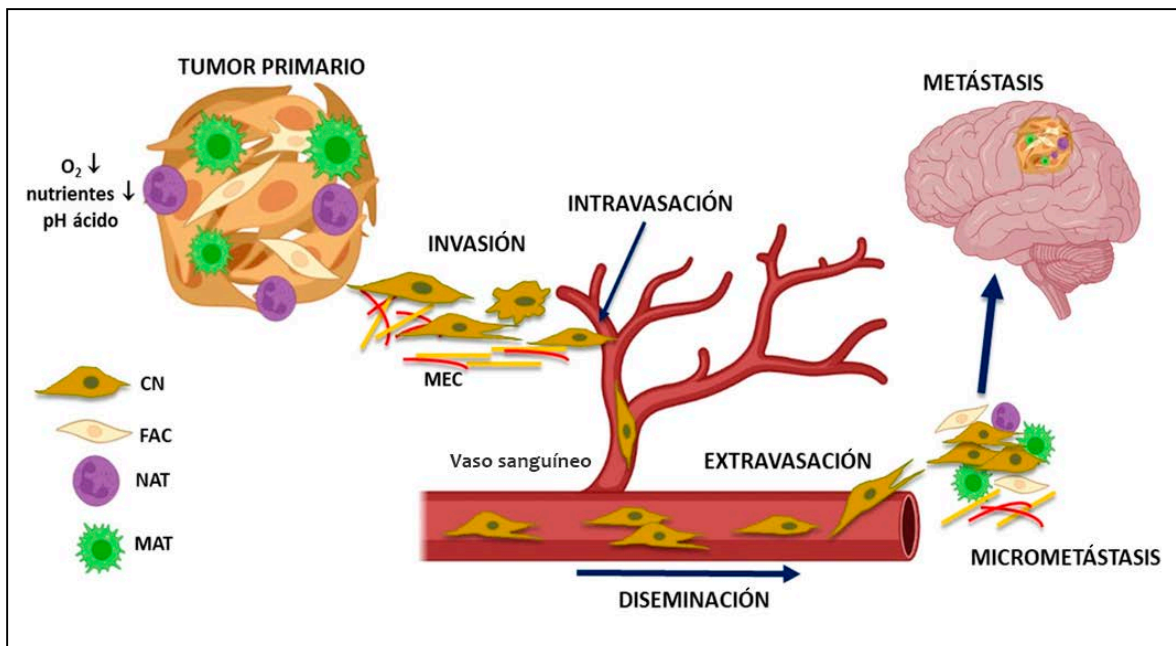


Figura 1. Eventos en la formación de una metástasis. El microambiente tumoral tiene las condiciones necesarias para que la célula neoplásica (CN) se desprenda del tumor primario, invada la matriz extracelular (MEC), penetre en el sistema circulatorio y se desplace a través de este hasta llegar a un órgano específico donde iniciará una nueva colonia metastásica. En esta jornada la acompañan células como los fibroblastos asociados al cáncer (FAC), los neutrófilos asociados al tumor (NAT) y los macrófagos asociados al tumor (MAT).

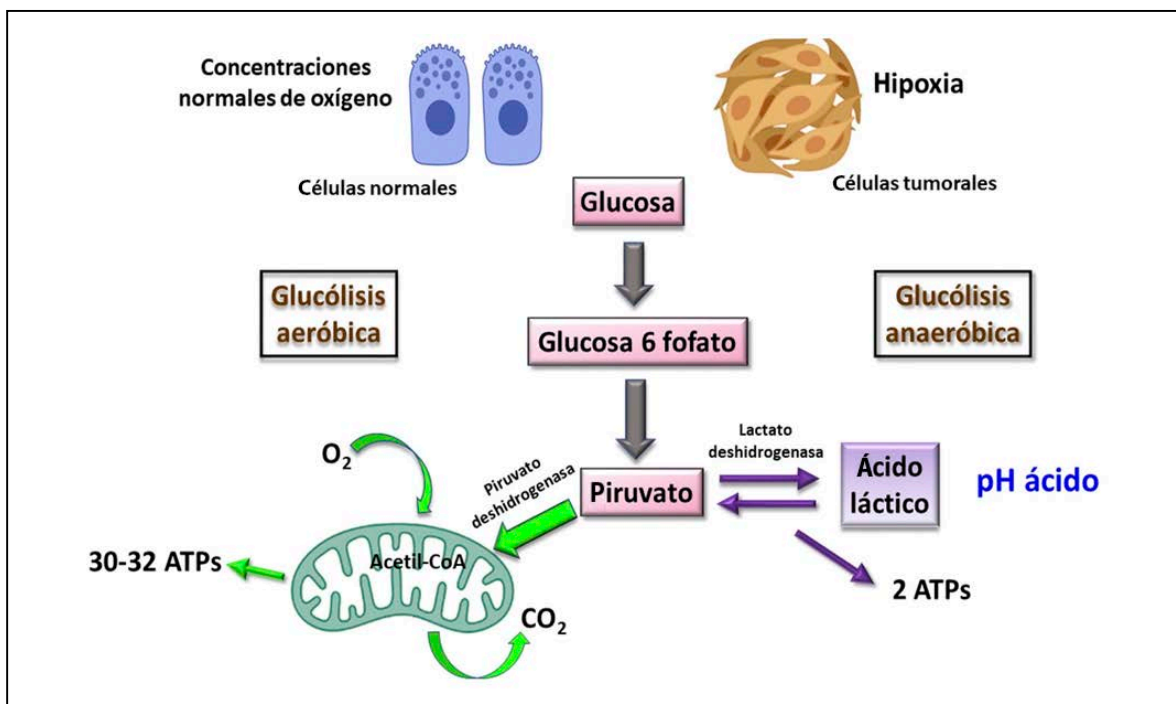


Figura 2. Efecto Warburg. La disminución de las concentraciones de oxígeno en el tumor primario inhibe la conversión del piruvato a acetil-CoA en la mitocondria favoreciéndose su transformación en ácido láctico en el citoplasma, lo que acidifica el medio celular. Esto provoca un ajuste en el metabolismo de las células neoplásicas.

MICROAMBIENTE TUMORAL

El tumor primario está constituido por células cancerosas en diferentes grados de evolución, células no neoplásicas, diversos componentes de la matriz extracelular (MEC) y moléculas como citoquinas, factores de crecimiento, quimiocinas y enzimas. En el tumor, la intensa proliferación de las células cancerosas provoca una disminución de los nutrientes y de la concentración de oxígeno (hipoxia). A su vez, la hipoxia genera cambios metabólicos como la reducción de la glucólisis aeróbica, lo que aumenta la anaeróbica (efecto Warburg), todo lo cual lleva a la sobreproducción de ácido láctico y a la acidificación del microambiente tumoral (Figura 2). Consecuentemente, las células neoplásicas tienen que desarrollar características que les permitan adaptarse a este nuevo entorno.

En este ambiente hipóxico y ácido, las células no tumorales sufren adaptaciones para su supervivencia, convirtiéndose en aliadas de las células cancerosas. Tal es el caso de los macrófagos asociados al tumor (MATs) tipo M2, los neutrófilos asociados al tumor (NATs) tipo N2, los fibroblastos asociados al cáncer (FACs), los mastocitos o células cebadas, y los adipocitos.

En el microambiente tumoral, las células neoplásicas adquieren la capacidad de poder separarse del tumor primario, cambiando las características epiteliales que las anclan al tejido por aquellas que eliminan la unión célula-célula y célula-MEC.

Esta transformación, que se conoce como transición epitelial-mesenquimatosa, les permite moverse e invadir los tejidos adyacentes. Así mismo, las células neoplásicas desarrollan la capacidad de evadir procesos de muerte celular programada, como son la apoptosis (que ocurre cuando la célula se encuentra dañada) y la anoikis (que surge al perderse las interacciones célula-MEC) (González-Avila *et al.*, 2019).

ANGIOGÉNESIS Y LINFANGIOGÉNESIS

Las condiciones metabólicas del microambiente tumoral inducen la generación de vasos sanguíneos

a partir de un sistema vascular preexistente en un proceso conocido como angiogénesis (Lugano *et al.*, 2020).

Durante este proceso, las células neoplásicas y no cancerosas como los FACs y MATs, producen factores proangiogénicos que provocan la activación de células endoteliales tumorales (CETs), las cuales se originan de células endoteliales normales, células tumorales, células madre cancerosas y progenitoras de la médula ósea.

El tipo de angiogénesis que se observa más frecuentemente en el cáncer es por brote, en el que las CETs migran hacia los vasos sanguíneos más cercanos, desintegran las uniones entre las células endoteliales y, junto con otras células perivasculares, degradan la membrana basal de los vasos y la MEC circundante (Figura 3) (Lugano *et al.*, 2020).

Las CETs proliferan y forman una estructura tubular guiada por la célula punta hacia el tumor primario de donde provienen los factores proangiogénicos. La mayoría de los tumores son altamente vascularizados y los nuevos vasos que los irrigan son tortuosos con espacios entre las CETs y con carencia de la capa de pericitos, lo que provoca fugas de sangre y un flujo sanguíneo desorganizado que favorece la entrada de las células neoplásicas.

Por otro lado, la linfangiogénesis es el proceso que consiste en la estimulación de las células endoteliales linfáticas (CELs) de venas y vasos preexistentes por parte de las células tumorales y células no neoplásicas como los MATs, lo cual genera por brote nuevos vasos linfáticos (VLs) (Jiang, 2019). Los nuevos VLs son irregulares y con fugas, ya que además de presentar espacios entre las CELs, no existe una membrana basal continua ni una capa de pericitos ni de células musculares lisas.

MIGRACIÓN E INVASIÓN

Una vez que las células cancerosas adquieren características mesenquimatosas (similares a los fibroblastos), se liberan del tumor primario moviéndose a través de la MEC.

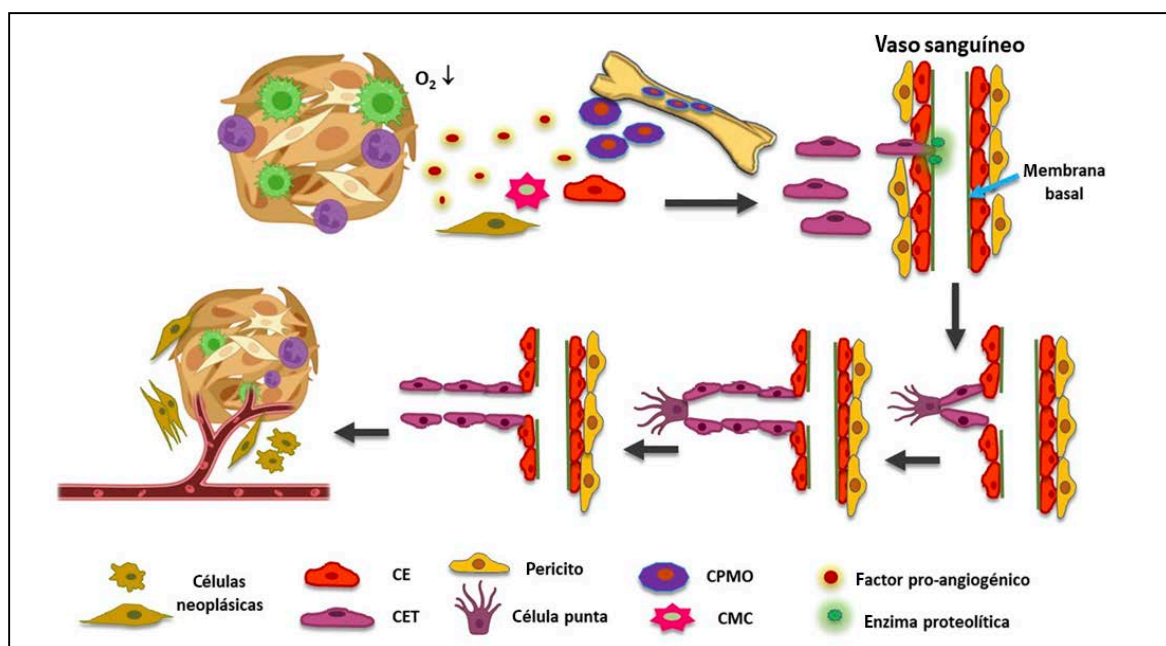


Figura 3. Angiogénesis. La formación de nuevos vasos es inducida por factores proangiogénicos que estimulan la transformación de células progenitoras de la médula ósea (CPMO), células endoteliales (CEs), células neoplásicas y células madre de cáncer (CMC) en células endoteliales tumorales (CETs) que inician la formación de nuevos capilares.

Al moverse detectan los diferentes grados de rigidez y tensión de la MEC, así como los elementos que la forman por medio de proteínas de membrana como los sindecanos, integrinas y selectinas, que actúan como mecanorreceptores. Estos receptores conectan con filamentos de actina del citoesqueleto, lo que transforma las interacciones mecánicas en señales bioquímicas que inducen la migración celular (Jiang, 2022).

Dependiendo de estas señales, las células neoplásicas modifican su citoesqueleto para interactuar con los componentes de la MEC y moverse a través de ellos (Figura 4) (Wu *et al.*, 2021).

Las células cancerosas pueden moverse solas o en conjunto. Cuando migran individualmente, las células pierden las uniones intercelulares adquiriendo la forma ameboide o mesenquimatosa.

La apariencia ameboide se obtiene cuando la MEC no es tan rígida, permitiendo a las células deslizarse a través de pequeños huecos o “caminos” hechos por los FACs. Este desplazamiento se desarrolla por medio de la formación de protuberancias

de la membrana celular similares a “ampollas” y por los filopodios. Por el contrario, las células adquieren una forma mesenquimatosa al interactuar por medio de integrinas presentes en los lamelipodios e invadopodios, con una MEC más rígida. Ambas formas son intercambiables entre sí y secretan enzimas proteolíticas según la composición de la MEC que atraviesan (Gonzalez-Avila *et al.*, 2019).

Las células tumorales pueden migrar en grupos al mantenerse las uniones entre las células. Inicialmente, pueden separarse del tumor primario formando brotes parecidos a “dedos”, lo cual es signo de mal pronóstico. Una vez en el tejido circundante, pueden avanzar formando filas o racimos. La dirección de migración es determinada por células líderes que interaccionan con la MEC.

DISPERSIÓN DE LAS CÉLULAS NEOPLÁSICAS A ÓRGANOS DISTANTES

Las células tumorales son atraídas hacia los vasos sanguíneos y linfáticos por factores quimiotácticos producidos por los macrófagos perivasculares. La penetración de las células cancerosas al interior de

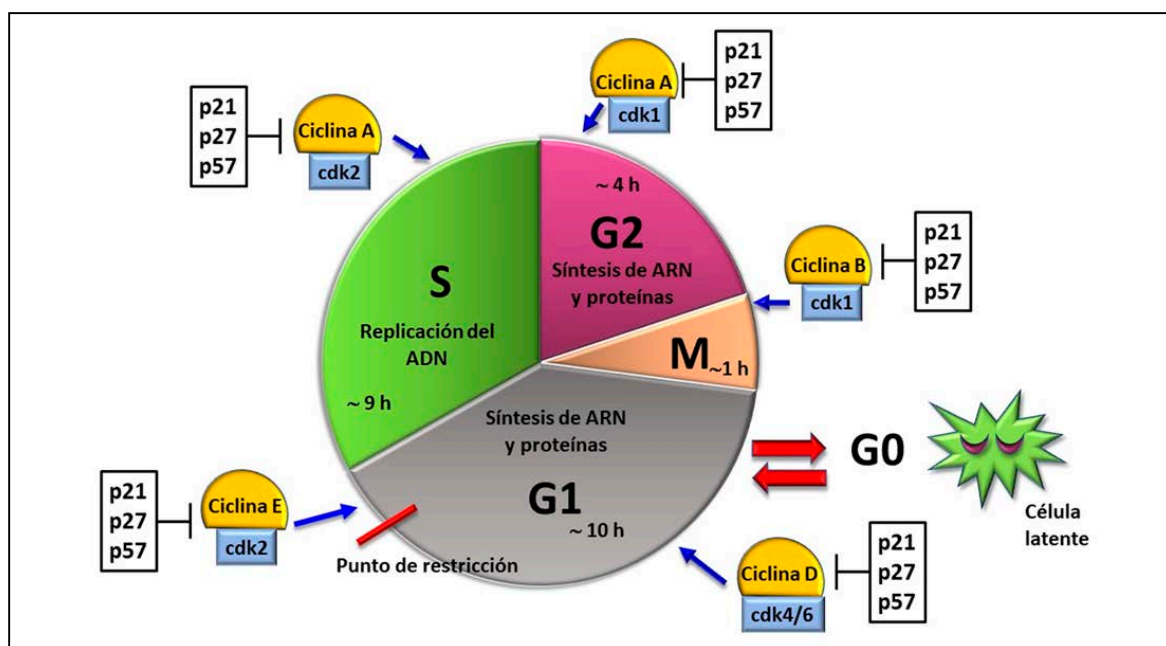


Figura 5. El ciclo celular. Cada fase del ciclo celular está regulada por un complejo de ciclinas/cinasas dependientes de ciclina (cdk). Estos complejos pueden inhibirse por moléculas como p21, p27 y p57 en el nicho premetastásico, lo que hace que las células neoplásicas entren en un estado de latencia (G0) que puede durar años. G0, gap 0; G1, gap 1; G1, gap 2; M, mitosis; S, síntesis.

EL NICHO PREMETASTÁSICO

Las CTDs no se extravasan en cualquier sitio, sino que lo hacen en aquellos donde existen las condiciones para proliferar predeterminadas por el microambiente tumoral; es decir, que existe una comunicación entre las células del tumor primario y los órganos que irán a colonizar.

En los sitios de extravasación existe un microambiente específico diseñado desde el tumor primario por moléculas que actúan en las células residentes del órgano “receptor”, células derivadas de la médula ósea y del sistema inmune (Wang *et al.*, 2021).

Estas moléculas son secretadas como factores solubles o son transportadas en vesículas extracelulares (VEs), como los exosomas. Al llegar al sitio de metástasis, las VEs vacían su carga de tal manera que los componentes celulares preparen un ambiente conocido como nicho premetastásico, donde las CTDs puedan sobrevivir (Wang *et al.*, 2021).

Entre los cambios que ocurren se encuentran la remodelación de la MEC, el reclutamiento de células como los MATs y NATs, la reprogramación del metabolismo local, la inmunosupresión, la inflamación y el organotropismo para atraer a las células cancerosas a este sitio.

Cuando las CTDs llegan al nicho premetastásico pueden sufrir apoptosis, ser destruidas por el sistema inmune local, proliferar o entrar a un estado de latencia, lo cual dependerá del grado de adaptación de las CTDs, de las modificaciones del nicho y de la participación de las células locales (Blasco *et al.*, 2022).

Para que las CTDs entren a un estado de latencia, en lugar de que las células neoplásicas continúen su paso por todas las fases del ciclo celular (lo que permite su proliferación), se activan vías de señalización que inducen la expresión de represores del ciclo celular como p21, p27 y p57, lo que provoca que las células pasen después de la fase de mitosis (M) a un estado de latencia o arresto celular conocido como G0 (gap 0), donde las células no se dividen (Figura 5). Durante el estado de latencia, las células tumorales adquieren resistencia al tratamiento y,

además, escapan de la respuesta inmune. El estado de latencia puede durar meses, años o décadas hasta que eventos como la remodelación de la MEC producida por neutrófilos infiltrantes induzcan la reactivación de la proliferación celular al pasar de la fase G0 a G1 (gap 1).

Otro mecanismo por el cual las nuevas colonias permanecen latentes, consiste en mantener el tamaño de la nueva lesión metastásica mediante un equilibrio entre la proliferación y la apoptosis celular, proceso regulado por factores pro y anti angiogénicos derivados de células del estroma y tumorales (Gonzalez-Avila *et al.*, 2019). En este caso, las células neoplásicas “despiertan” al activarse los mecanismos de angiogénesis aumentando la masa tumoral.

Se ha propuesto que existe una selección de clones celulares, de tal manera que, al acabarse el período de latencia, estas son capaces de adaptarse al microambiente del nuevo órgano y desarrollar la capacidad de formar nuevas metástasis en otros tejidos; su particularidad es que son resistentes a las terapias empleadas anteriormente contra las células del tumor primario (Blasco MT, 2022).

Es por ello que las metástasis primarias y las metástasis de las metástasis son difíciles de tratar, lo que da como resultado la transformación de una enfermedad local en una sistémica que causa la muerte del paciente; de ahí la importancia de su detección temprana.

CONCLUSIÓN

Conocer los pasos que llevan a la generación de una metástasis llevará a diseñar estrategias más eficientes para su diagnóstico temprano y tratamiento, tomando en consideración que su origen comienza en etapas tempranas y que las CTDs tienen características moleculares diferentes a las de las células neoplásicas del tumor primario, las cuales obtienen por mutaciones y cambios epigenéticos durante el proceso metastásico, lo que hace que respondan distinto al tratamiento.

Al respecto, son muchas las vías de señalización y metabólicas involucradas en la progresión del

cáncer y muchas las moléculas que intervienen que no se han mencionado aquí y que pueden ser blancos terapéuticos de nuevos enfoques, siempre tomando en consideración el cuidado de la calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS

- Blasco MT, Espuny I and Gomis RR (2022). Ecology and evolution of dormant metastasis. *Trends Cancer* 8(7):570-582. DOI: [10.1016/j.trecan.2022.03.002](https://doi.org/10.1016/j.trecan.2022.03.002).
- Gonzalez-Avila G, Sommer B, Mendoza-Posada DA, Ramos C, *et al.* (2019). Matrix metalloproteinases participation in the metastatic process and their diagnostic and therapeutic applications in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 137:57-83. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2019.02.010](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.02.010).
- International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2020. Cancer Today: Estimated number of new cases in 2020, world-wide, both sexes, all ages. IARC Cancer Base, Lyon France. Recuperado de <http://gco.iarc.fr>.
- Jiang X (2019). Lymphatic vasculature in tumor metastasis and immunobiology. *J Zhejiang Univ Sci B* 21(1):3-11. DOI: [10.1631/jzus.B1800633](https://doi.org/10.1631/jzus.B1800633).
- Jiang Y, Zhang H, Wang J *et al.* (2022). Targeting extracellular matrix stiffness and mechanotransducers to improve cancer therapy. *J Hematol Oncol* 15,34. DOI: [10.1186/s13045-022-01252-0](https://doi.org/10.1186/s13045-022-01252-0).
- Lugano R, Ramachandran M and Dimberg A (2020). Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cell Mol Life Sci* 77(9):1745-1770. DOI: [10.1007/s00018-019-03351-7](https://doi.org/10.1007/s00018-019-03351-7).
- Sznurkowska MK and Aceto N (2022). The gate to metastasis: key players in cancer cell intravasation. *FEBS J* 289(15):4336-4354. DOI: [10.1111/febs.16046](https://doi.org/10.1111/febs.16046).
- Tomita T, Kato M and Hiratsuka S (2021). Regulation of vascular permeability in cancer metastasis. *Cancer Sci* 112(8):2966-2974. DOI: [10.1111/cas.14942](https://doi.org/10.1111/cas.14942).
- Wang H, Pan J and Barsky L *et al.* (2021). Characteristics of pre-metastatic niche: the landscape of molecular and cellular pathways. *Mol Biomed* 2(1):3. DOI: [10.1186/s43556-020-00022-z](https://doi.org/10.1186/s43556-020-00022-z).
- Wu JS, Jiang J, Chen BJ, *et al.* (2021). Plasticity of cancer cell invasion: patterns and mechanisms. *Transl Oncol* 14(1):100899. DOI: [10.1016/j.tranon.2020.100899](https://doi.org/10.1016/j.tranon.2020.100899).

Georgina González Ávila
Bettina Sommer
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
México
ggonzalezavila@yahoo.com



© Enrique Soto. Serie "Mofles", 2006.