

Las células **cancerosas** descubren otros mundos al hacer metástasis

Dr. Juan Carlos Gallardo Pérez

Departamento de Fisiopatología Cardio-Renal, Instituto Nacional de
Cardiología, Ignacio Chávez.

Dr. Álvaro Marín Hernández

Departamento de Bioquímica, Instituto Nacional de Cardiología,
Ignacio Chávez.

Dra. Diana Xochiquetzal Robledo Cadena

Departamento de Bioquímica, Instituto Nacional de
Cardiología, Ignacio Chávez.

M en C. Cristina Trejo Solís

Lab. Experimental de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto
Nacional de Neurología y Neurocirugía "MVS".

Abstract

Metastasis is the process by which cancer cells migrate from their tissue of origin to colonize a distant site within the body. It begins with the expression of proteins that allow their migration through the blood vessels. Metastasis is the main cause of death from cancer, therefore, knowing its mechanisms will allow the design of targeted therapeutic strategies.

Keywords Metastasis, migration, invasiveness, cancer.

Resumen

La metástasis es el proceso por el cual las células cancerosas migran desde su tejido de origen para colonizar un sitio alejado dentro del organismo. Comienza con la expresión de proteínas que permiten su migración a través de los vasos sanguíneos. La metástasis es la principal causa de muerte por cáncer por lo que conocer sus mecanismos permitirá diseñar estrategias terapéuticas dirigidas.

Palabras clave: Metástasis, migración, invasión, cáncer.

Introducción**El arte de la metástasis.**

Cuando se escucha la palabra metástasis, en la sala de algún hospital o en cualquier lugar, inmediatamente viene a la mente lo peor para los familiares y para el paciente con cáncer. Las estadísticas no mienten ya que la metástasis es la responsable de más del 90% de las muertes asociadas al cáncer. La metástasis es el término general usado para describir la diseminación de las células cancerosas del tumor primario (*in situ*, es decir, en el lugar que le dio origen), hacia el torrente

sanguíneo y después, hacia otros órganos distantes en donde coloniza y vuelve a crecer, siendo esta la causa principal de mortalidad por compresión de órganos y pérdida de su funcionalidad. El cáncer de mama, por ejemplo, es uno de los principales tumores sólidos malignos que afectan a las mujeres en México y en el mundo y los tratamientos continúan siendo poco eficaces debido a que el tumor se detecta en etapas tardías, cuando ya ha crecido demasiado o está diseminado en la sangre, pero principalmente a que las terapias no son *dirigidas* ni *específicas* a las células del cáncer, ni mucho menos, a las células de cáncer pre-metastásicas. Por la naturaleza multifactorial de su origen y la ineficacia de sus tratamientos, muchos tipos de cáncer se presentan día a día en la población humana, en pulmón, en páncreas, en cerebro, en huesos, en la sangre, en casi todos los órganos, levemente exceptuando el corazón. En el corazón, los tumores malignos que se desarrollan se conocen como mixomas y tienen una frecuencia muy baja del 0.5 por millón de personas por año. Además, la presencia de estos mixomas es tan rara que solo algunos casos familiares lo presentan. Particularmente está asociado con el complejo de Carney (una enfermedad heredable). Fuera de estos casos raros el cáncer, a causa de la metástasis, continúa siendo una enfermedad mortal alrededor del mundo. El arte de esta enfermedad consiste en utilizar los mecanismos e incluso las células que el mismo organismo ya conoce. El crecimiento y la migración ya se ha efectuado durante el desarrollo embrionario y ahora, en la enfermedad, el cáncer los vuelve a utilizar. Por ello permítasenos la expresión: *la carcinogenia recapitula la embriogenia*.

El camino inicial de la metástasis

El largo camino que siguen las células malignas hacia la metástasis comienza cuando se origina la primera célula tumoral, aquella que ha adquirido mutaciones en genes específicos (ocasionado por múltiples factores, como la exposición prolongada a compuestos químicos nocivos, luz solar, radiaciones, virus y demás factores ambientales) y que le permiten tener una proliferación descontrolada y formar un cúmulo inicial de células con capacidad de crecimiento irrestricto. Cuando hablamos de un tumor es necesario indicar si es benigno (como es el caso de la mayoría de los lunares que todos presentamos en la piel, algunos miomas, adenomas u osteomas) en cuyo caso las células dejan de proliferar después de algún tiempo sin complicaciones mayores para el individuo. Sin embargo, a partir de mutaciones en genes específicos, otras células no tienen la misma suerte y comienzan a proliferar descontroladamente generando más células que dan como resultado la formación de un tumor maligno. Este es el tumor primario y puede medir unos cuantos centímetros y el cual, si se detecta a tiempo, puede ser tratado o retirado quirúrgicamente con pocas complicaciones para el paciente. Imaginemos ese tumor primario como una construcción sólida, una pared, en la que cada tabique es una célula y se encuentra fuertemente adherida a la otra por el cemento. En este escenario es bastante posible manejar y controlar el cáncer porque es *inmóvil*. En las células del tumor primario las uniones intercelulares (las que dan la adhesión) quedan establecidas por la presencia de la proteína E-cadherina lo que permite el crecimiento sólido multitudinario de células y que, conforme va creciendo el tumor sólido,

va induciendo el alejamiento de los vasos sanguíneos unos de otros, lo que permite la generación de zonas con baja disponibilidad de oxígeno y de nutrientes y la expresión del factor inducido por hipoxia ((HIF-1 α)) que controla el metabolismo de las células cancerosas. Lo anterior favorece un ambiente de presión selectivo que al paso del tiempo induce la aparición de un fenotipo maligno invasivo. La gran mayoría de los tumores malignos en esta etapa primaria no generan síntomas claramente visibles por lo que la mayoría de las personas no los detecta o, si se presentan síntomas, los pacientes los pueden llegar a confundir con otras enfermedades menos riesgosas. También, aunado a esto se encuentra el hecho de que las personas no se preocupan por su salud y no deciden acudir a una revisión médica. La prevención es la base de la curación de esta enfermedad hasta ahora.

En esta etapa de tumor primario las células *avisan* si van a hacer metástasis o no. Lo anterior es fundamental para saber qué tipo de tratamiento se debe seguir para cada paciente. Lamentablemente, esta información no se ha establecido ni se ha incorporado a los esquemas de tratamiento los cuales no están dirigidos a ningún mecanismo pre-metastásico sino simplemente a la proliferación. Como las células tumorales malignas no son las únicas que proliferan en nuestro organismo, muchas células normales en nuestros tejidos también son susceptibles de morir debido al tratamiento antitumoral actual. La célula pre-metastásica avisa que se va a empezar a mover, con la expresión de proteínas específicas, (vimentina, citoqueratina y muchas otras más las cuáles pudieran servir como biomarcadores de progresión tumoral)

aquellas que le permiten la movilidad, su camino inicial hacia la metástasis. Terapias dirigidas hacia estas proteínas que son específicas de la pre-metástasis no se han diseñado o evaluado en pacientes hasta ahora. Existen modelos en el laboratorio de tumores sólidos (esferoides tumorales) que nos pueden permitir, aisladamente en el laboratorio, estudiar la pre-metástasis (Figura 1).

Esferoides tumorales multicelulares de cáncer de mama



Bar= 200 μ m

Figura 1: Modelo in vitro de microtumores en desarrollo.

El desprendimiento inicial y la ruta hacia la sangre

Para que las células tumorales malignas puedan migrar hacia el torrente sanguíneo necesitan desprenderse del tumor sólido primario. Este proceso requiere que los tabiques de nuestra construcción sólida comiencen a perder

la unión que los mantiene entrelazados y que los tabiques se alarguen permitiendo liberarse de dicha pared imaginaria. Esto ocurre en el tumor sólido para hacer metástasis. Las células que anteriormente estaban fuertemente pegadas entre sí comienzan a perder sus uniones intercelulares (por medio de la *desaparición* de la proteína E-cadherina,

a través del estrés microambiental del tumor maligno que favorece que esta proteína deje de expresarse). Este estrés microambiental al que las células están expuestas incluye no solo la baja disponibilidad de oxígeno sino también de nutrientes y la exposición a fármacos antineoplásicos o a la radiación. Además, el tumor comienza a recibir señales extracelulares provenientes de fibroblastos asociados al cáncer (o incluso de ellas mismas, lo que se conoce como señalización autocrina) en forma de moléculas como las citocinas, quimiocinas o factores de crecimiento que les inducen a secretar proteasas de matriz extracelular que son un tipo de proteínas que actúan como tijeras que el cáncer usa para romper la matriz extracelular y escapar de los tejidos. Las células que comienzan a desprenderse también cambian su forma, se alargan (adquieren un fenotipo fibroblastoide, es

decir, alargado) y producen proteínas de migración como vimentina, fibronectina y citoqueratina) lo que les permite moverse a través de la matriz extracelular para alcanzar los vasos sanguíneos. No todas las células del tumor sólido tienen estas capacidades o han sido seleccionadas para tal fin, solo algunas pueden alcanzar este fenotipo de movilidad. ¿De qué depende? De sus características intrínsecas como capacidad de adaptabilidad y fenotipo troncal. Todo lo anterior se conoce como transición epitelio-mesénquima (TEM) y es uno de los mecanismos más aceptados para la progresión de un tumor primario hacia la metástasis (Figura 2). Cabe mencionar que este mecanismo no es utilizado por las leucemias u otros tipos de cáncer en la sangre ya que éste ya tiene acceso al torrente sanguíneo.

Transición Epitelio-Mesénquima

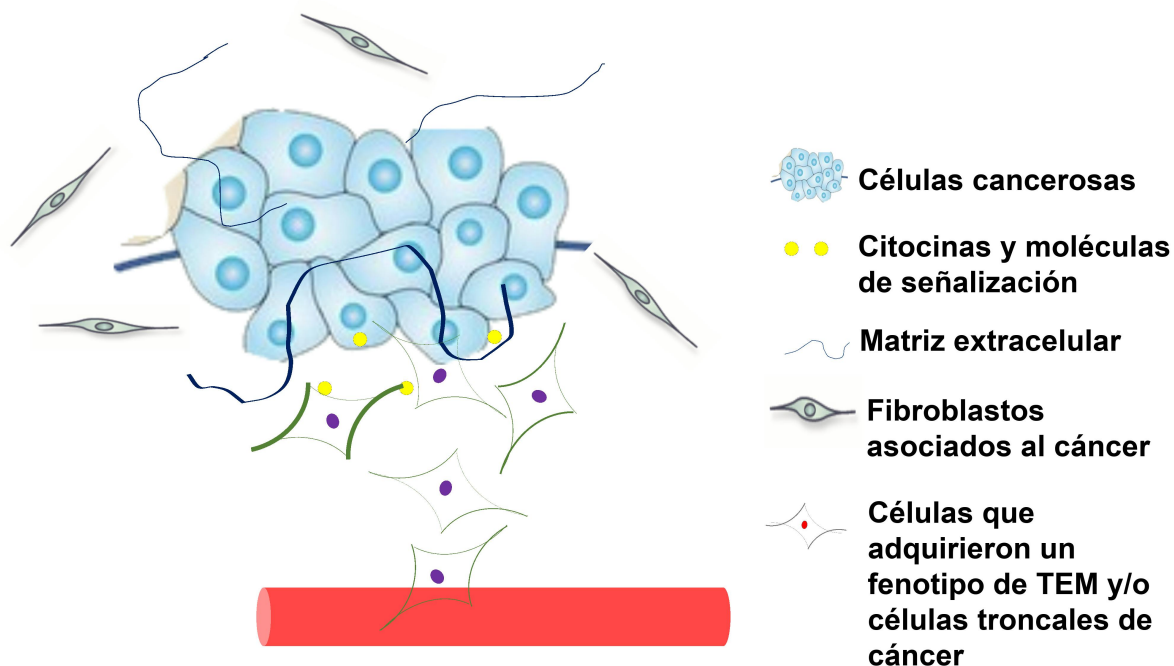


Figura 2: Mecanismo de metástasis: La transición epitelio-mesénquima es uno de los mecanismos generales de la progresión del tumor primario hacia la metástasis. El microambiente tumoral y las señales que reciben las células del cáncer en un tumor sólido favorecen su movilidad.

Células viajeras del cáncer

Una vez rompiendo la matriz extracelular y accediendo al torrente sanguíneo (un mecanismo conocido como intravasación), las células son nombradas células viajeras de cáncer ya que son llevadas a través de las venas por el flujo sanguíneo. En esta etapa, las pocas células que han accedido al torrente sanguíneo son resistentes a fármacos antineoplásicos, pero también a las células del sistema inmune. Sin embargo, el cáncer ha desarrollado mecanismos para evadir esta respuesta inmune como la expresión de antígenos débilmente inmunogénicos o la secreción de citocinas inmunosupresoras entre muchas otras estrategias. En esta etapa, la enfermedad ya no es tan manejable, el cáncer se ha diseminado al torrente sanguíneo como una raíz que se ha internado en los confines de la tierra; podemos cortar la parte superficial de la raíz, pero en realidad no sabemos hasta donde está metida dentro de la tierra. Y lo peor aún, no sabemos si pudiera nuevamente brotar.

Colonización en nuevos tejidos y muerte

Una vez en el torrente sanguíneo, las células cancerosas empoderadas, con mecanismos de evasión de la respuesta inmune, resistentes a las terapias antineoplásicas (quimioterapia), resistentes a la falta de oxígeno, nutrientes, radiación, con fenotipo troncal y dispersándose en lo más recóndito de las venas, son prácticamente indestructibles. La presencia de estas células en nódulos linfáticos es casi la sentencia final de su destino. Lo único que les queda es colonizar un nuevo sitio, es decir, si el tumor maligno primario inició digamos en la próstata, llegar a otro

sitio distante como pulmón o huesos es su siguiente meta y esto es conocido como metástasis distante. Para hacerlo utilizan un mecanismo conocido como colonización. Para colonizar un nuevo sitio, las células viajeras del cáncer pueden: a) encontrar un intersticio entre los tejidos, b) encontrar una señal en órganos o tejidos cuyo origen embrionario es similar al que dio lugar al cáncer que ya está diseminado, o bien, c) otro mecanismo hasta ahora desconocido. Cualquiera que sea el caso, las células viajeras del cáncer detienen su agitado movimiento entre este nuevo órgano o tejido que ya encontraron, comienzan nuevamente a secretar proteasas de matriz, pero en esta ocasión lo hacen para dejar el torrente sanguíneo e incorporarse al nuevo tejido. Este es el proceso de colonización y para lograrlo requieren la expresión de muchas proteínas orquestadas por un factor conocido como NOTCH. Una vez incorporadas a este nuevo tejido, las células otra vez comienzan a proliferar, pero de forma descomunal, a un ritmo vertiginoso, de manera tal que se forma un nuevo tumor en cuestión de poco tiempo y esto ocasiona constricción en los tejidos y órganos, pérdida de su funcionamiento normal y la consecuente muerte de todo el organismo.

Notas finales

La metástasis es un proceso intrínseco de las células cancerosas, pero con señales claras y precisas que desafortunadamente no se han utilizado para el desarrollo de terapias dirigidas. En la actualidad existen compuestos provenientes de plantas, no tóxicos pues se consumen en la dieta habitual, que pueden tener la capacidad de bloquear las señales que le indican al cáncer iniciar la metástasis. Estas estrategias y otras experimentales deberán ser

incorporadas en los esquemas de tratamiento actuales para inhibir los procesos pre-metastásicos y brindar una mejor calidad de vida al paciente.

fisiopatología y tratamiento”, en *Acta Médica Costarricense*, vol. 46, núm. 1, pp. 07-12.

Referencias

- [1] Chaffer, C.L. y R.A. Weinberg. (2011). “A perspective on cancer cell metastasis”, en *Science*, Vol. 331, núm. 6024, pp. 1559–1564.
- [2] Fares, J., *et al.* (2020). “Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited”, en *Signal transduction and targeted therapy*, vol. 5, núm. 1, p28.
- [3] Gallardo-Pérez, J.C., *et al.* (2014). “GPI/AMF inhibition blocks the development of the metastatic phenotype of mature multi-cellular tumor spheroids”, en *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1843, núm. 6, pp. 1043–1053.
- [4] Gallardo-Pérez, J.C., M. Espinosa-Castilla, J. Meléndez-Zajgla y V. Maldonado-Lagunas. (2006). “Esferoides tumorales multicelulares en la evaluación de estrategias terapéuticas anticancerosas”, en *Revista de Educación Bioquímica*, vol. 25, núm. 4, pp. 101-107.
- [5] Guerra-González, A., *et al.* (2020). “Metástasis: un hito para el conocimiento, un reto para la ciencia”, en *Revista Cubana de Medicina*, vol. 59, núm 1, p. e1167.
- [6] Salas-Herrera, I. y L.C. Huertas-Gabert. 2004. “Dolor óseo inducido por cáncer metastásico:

Recuadros de texto sugeridos

Uniones intercelulares. Incluyen a aquellas proteínas que mantienen unidos a los tejidos y al cáncer primario, recién formado: E-cadherina, conexinas, desmosomas.

Hipoxia. Una condición dentro del tumor en donde el oxígeno disminuye hasta 1% debido al alejamiento de los vasos sanguíneos por el crecimiento tumoral (a la altura de la Ciudad de México el oxígeno atmosférico es entre 20 y 21%).

Transición epitelio-mesénquima. Es un mecanismo de metástasis en el cuál las células cancerosas se desprenden de un tumor sólido, adquieren movilidad y colonizan otro tejido.

Proteínas de metastasis. Incluyen Snail, Slug, N-cadherina, vimentina, fibronectina, metaloproteasas de matriz, NOTCH.

Fibroblastos asociados al cáncer. Son células normales, adyacentes al tumor maligno, las cuales nutren al cáncer.

Moléculas de señalización. Incluyen citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento que dan la señal para que la célula cancerosa comience a hacer metástasis.