

## Metástasis: un hito para el conocimiento, un reto para la ciencia

Metastasis: a milestone for knowledge, a challenge for science

Alejandro Guerra González<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0262-5859>

Eduardo Silva<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6393-9248>

Sheyla Montero<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0954-5969>

Dani J. Rodríguez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1980-4503>

Ricardo Mansilla<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1248-0959>

José Manuel Nieto Villar<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7214-1940>

<sup>1</sup>Universidad de La Habana, Facultad de Química. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Memorial University of Newfoundland, Canadá.

<sup>3</sup>Centro de Investigaciones Interdisciplinarias en Ciencias y Humanidades, UNAM, México.

\* Autor para la correspondencia: [alejandro.guerra@fq.uh.cu](mailto:alejandro.guerra@fq.uh.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** La metástasis del cáncer es la transferencia de células tumorales de un órgano a otro mediante una serie de multipasos secuenciales interrelacionados. Este proceso es uno de los principales retos en el tratamiento del cáncer debido a su heterogeneidad biológica. El proceso de metástasis es considerado la principal causa de muerte en esta enfermedad, reportándose que más de 90 % de las muertes por cáncer son debidos a esta etapa.

**Objetivo:** Actualizar los conocimientos sobre metástasis en tumores sólidos y su asociación con transición epitelial-mesenquimal (EMT) en relación a la evolución y emergencia del cáncer.

**Método:** Se realizó una revisión, no sistemática, de los estudios más significativos sobre el tema, publicados en la Web of Science, Pubmed, Ebsco, Scopus e Infomed.

**Conclusiones:** La metástasis es la principal causa de muerte del cáncer, por lo que entender las bases del mecanismo de la formación de tumores metastásicos permitirá realizar terapias más eficaces para tratar el cáncer.

**Palabras clave:** Metástasis; cáncer; transición epitelial mesenquimal.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cancer metastasis is the transfer of tumor cells from one organ to another through a series of interrelated sequential multi-steps. This process is one of the main challenges in cancer treatment due to the biological heterogeneity. The metastasis process is considered the main cause of death in this disease, accounting for more than 90% of cancer deaths.

**Objective:** To identify the most recent advances on solid tumor metastasis and the association with epithelial-mesenchymal transition (EMT) in relation to the evolution and emergence of cancer.

**Method:** A non-systematic review was carried out of the most significant studies on the subject, published in Web of Science, Pubmed, Ebsco, Scopus and Infomed.

**Conclusions:** Metastasis is the main cause of cancer death, so understanding the bases of the mechanism for metastatic tumor formation will allow for more effective therapies.

**Keywords:** metastasis; cancer; mesenchymal epithelial transition

Recibido: 04/11/2019

Aprobado: 20/02/2020

## Introducción

El cáncer es el nombre genérico que reciben un grupo de células denominadas malignas que han perdido el control normal del crecimiento y su especialización.<sup>(1)</sup> Según la organización mundial de la salud, el cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial, responsable por un estimado de 9.6 millones de fallecidos en 2018. Se caracteriza por ser un sistema de alta plasticidad que se auto-organiza en tiempo y espacio lejos del equilibrio termodinámico y exhibe una alta complejidad, resistencia y adaptabilidad.<sup>(1)</sup> El cáncer es un responsable de más de 200 enfermedades que todas presentan características comunes como células con

resistencia a la apoptosis, inducción de angiogénesis, señales sostenidas de proliferación celular, evasión de supresores de crecimiento, inmortalidad replicativa, invasión activa y la metástasis.<sup>(2,3)</sup>

La metástasis del cáncer es la transferencia de células tumorales de un órgano a otro mediante una serie de multipasos secuenciales interrelacionados. Este proceso es uno de los principales retos en el tratamiento del cáncer debido a su complejidad y heterogeneidad biológica.<sup>(4,5)</sup> Es la principal causa de muerte en esta enfermedad, reportándose que más de 90 % de las muertes por cáncer son debidos a esta etapa. La metástasis no solo es la etapa más mortal de la enfermedad, sino la más compleja.<sup>(6)</sup> La falla completa de alguno de estos pasos puede prevenir la formación de lesiones secundarias.<sup>(7,8)</sup>

Los tumores realizan un proceso conocido como transición epitelial-mesenquimal (EMT), con el objetivo de evadir el sistema inmune, para realizar la invasión y colonización de tejidos adyacentes y distantes. La EMT tiene una función fundamental en el desarrollo embrionario y la metástasis.<sup>(9)</sup> Durante el proceso de EMT se pierde la interacción célula-célula y célula-membrana basal, las células pierden la forma y la polaridad típica del fenotipo epitelial a través de cambios genotípicos.<sup>(6)</sup> Estas células adquieren un fenotipo mesenquimal que está caracterizado por una alta capacidad invasiva y resistencia a la apoptosis.<sup>(10)</sup>

Una vez en el microambiente del órgano hospedero las células realizan el proceso inverso de la EMT, este sería la transición mesenquimal epitelial (MET). Ambos procesos ocurren durante el desarrollo normal y reprogramación de células madres, pero se ha relacionado también con la metástasis del cáncer y los estados latentes de los tumores.<sup>(11,12)</sup> Por lo que entendiendo cómo y por qué se forman los tumores metastásicos, se podrán realizar terapias más eficaces para tratar esta enfermedad.

Hasta la fecha la mayor parte de las terapias contra cáncer han sido muy invasivas y poco específicas, dígase radioterapia y quimioterapia. Con el nacimiento de la bioinformática se comenzó a desarrollar la modelación *in silico* de los sistemas biológicos, siendo los estudios sobre el cáncer uno de los principales en este campo.<sup>(13)</sup> Los grandes volúmenes de información generados por el avance de las herramientas experimentales han impulsado el avance de la bioinformática la que mostrado su efectividad en el estudio de las relaciones de factores de crecimiento con la progresión del tumor, el rol de la vía de señalización de las proteínas quinasas en algunos pasos de la metástasis<sup>(13)</sup> y a su vez, ha permitido mejores diseños de terapias.<sup>(6)</sup>

En este trabajo se presenta una revisión crítica de los pasos fundamentales de la cascada metastásica en la última etapa del cáncer así como las características de los grupos de células involucradas en las formaciones tumorales. El objetivo de este trabajo fue actualizar los conocimientos sobre metástasis en tumores sólidos y su asociación con transición epitelial-mesenquimal (EMT) en relación a la evolución y emergencia del cáncer.

## Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica no sistemática de trabajos, la mayoría prospectivos, que aparecen en Web of Science, Pubmed, Ebsco, Scopus e Infomed, que informaron sobre estudios dedicados a revelar los pasos de la metástasis.

## Metástasis del cáncer

La metástasis tumoral es la colonización de un órgano distante mediante el movimiento de las células tumorales desde un tejido primario. Se ha reportado que 90 % de las muertes relacionadas con el cáncer son debidas a la metástasis más que a la aparición de un tumor primario.<sup>(15)</sup> Algunas de las etapas de la metástasis son aún poco conocidas.<sup>(16)</sup>

Los primeros intentos de entender la metástasis se realizaron en 1889 y son debidos al trabajo seminal del cirujano inglés *Stephen Paget* que se basó en las observaciones de que el cáncer de mamas se expandía preferencialmente al hígado y no al bazo.<sup>(15)</sup>

*Paget* postuló que el cáncer colonizaba órganos específicos con una selectividad predeterminada y elaboró una hipótesis llamada “semilla y suelo” en la que describía que las células tumorales (semillas) iban a colonizar aquel órgano (suelo) que estuviera “fértil”.<sup>(17)</sup> Esto evidenciaba que la metástasis tumoral iba a depender de las propiedades del microambiente del órgano a colonizar.

La teoría de *Paget* fue rechazada en la década de 1930, por *James Ewing*, que defendió que la difusión metastásica se podía explicar únicamente por la dinámica de flujo hematógeno. La perspectiva de *Ewing* se convirtió en punto de vista predominante hasta que en la década de 1970, *Isaiah Filder* demostró que además del flujo sanguíneo, la colonización exitosa solo podía ocurrir en ciertos órganos.<sup>(18)</sup>

Estudios adicionales revelaron que los tumores inducen la formación de micro ambientes en órganos distantes, antes de la llegada de células cancerosas, lo que favorecen la

supervivencia y el crecimiento tumoral. Estos microambientes predeterminados de denominan “nichos pre-metastásicos” (PMN).<sup>(18)</sup> Desde que se demostró la existencia de los PMN, numerosas investigaciones han sido encaminados a identificar las moléculas que regulan su evolución gradual, destacando la complejidad molecular y la ocurrencia de cambios celulares que ocurren en él.

Los PMNs son el resultado de la combinación de efectos sistémicos, de factores secretados por tumores y de vesículas extracelulares (EV) que promueven una secuencia temporal de eventos durante la evolución de los PMN. La fuga vascular es el evento más temprano en esta secuencia, seguido de la alteración de las células locales residentes, como los fibroblastos, y el reclutamiento de células no residentes, como las células derivadas de la médula ósea (BMDC), a estos PMN, que luego atraen las células tumorales circulantes.<sup>(18)</sup>

Los modelos de nichos metastásicos sugieren que debe desarrollarse un micro entorno propicio (nicho pre-metastásico) para que las células tumorales puedan injertarse (nicho metastásico) y proliferar en sitios secundarios (transición micrometastática a macrometastática).<sup>(19)</sup> En contraste con el nicho metastático, que se inicia y se forma al llegar las células tumorales circulantes (CTC), el PMN representa un micro entorno anormal para favorecer el crecimiento tumoral sin la presencia células cancerosas.<sup>(18)</sup>

El nicho metastásico establecido es el resultado combinado del reclutamiento de BMDC, los cambios subyacentes de ECM y la inflamación. Por ejemplo, los cambios en la composición de la ECM vascular o en la expresión de moléculas endoteliales, como el enriquecimiento con E-selectina en la superficie luminal del endotelio, facilitan la adhesión de CTC al endotelio, la extravasación y el crecimiento metastásico. Además, la supervivencia y la proliferación de células cancerosas en el nicho metastásico también se producen como consecuencia de la evolución del PMN, que resulta de la acción compleja de diversos factores secretados por tumores y EV en futuros órganos de siembra de tumores.

Los tumores sólidos presentan una alta heterogeneidad, por lo que la metástasis comienza activando múltiples mecanismos que contribuyen a esa heterogeneidad. Los tres mecanismos más importantes se pueden resumir en:

- Evolución clonal
- Organización jerárquica
- Influencia del microambiente

La evolución clonal predice que células adquieren nuevas modificaciones genéticas o epigenéticas, brindándole ventajas para una mayor supervivencia y proliferación. En tejidos normales, esta subpoblación se conoce con el nombre de células madres (SC) y en tumores se conocen con el nombre de células madres cancerosas (CSC). El microambiente ayuda a la heterogeneidad del tumor. A esta etapa le sigue la transición epitelial mesenquimal.

Ha sido ampliamente sugerido que la transición epitelial-mesenquimal se activa en un pequeño grupo de células tumorales, perdiendo estas su polaridad apical-basal, uniones célula-célula y la adherencia a la membrana basal, para ganar ciertas propiedades mesenquimales y permitir la migración y la invasión.<sup>(20)</sup> Esto fue muy cuestionado por la comunidad científica debido a que no se había podido detectar células tumorales mesenquimales, ya que estas se parecen fenotípicamente a los fibroblastos y células del estroma. Este problema fue resuelto utilizando biomarcadores propios de esas células.<sup>(21)</sup>

Este proceso permite la diseminación de células al torrente sanguíneo, para colonizar órganos distantes y así comenzar la macro-metástasis.<sup>(22,23)</sup> La EMT en cáncer no es un proceso binario de células autónomas, sino más bien un proceso en el que existen intermediarios híbridos en forma de célula o en forma de clúster, estos últimos más agresivos, compuestos de células tumorales circulantes, que son los principales guías de la metástasis.<sup>(24,25)</sup>

La EMT es regulada a nivel transcripcional, una evidencia de esto es la acción de los factores de tejido específico y el microambiente que juegan un papel fundamental en la represión transcripcional de la E-Caderina, que media la unión y adhesión célula-célula, así como la activación de factores de transcripción que inducen EMT, que permite a las células mayor dispersión, movilidad e invasión.<sup>(22)</sup>

Para la colonización de un sitio distante, las células necesitan la habilidad de regenerar las características epiteliales para conformar un tumor secundario. Las células que participan en este proceso presentan propiedades de CSC. Este tipo de célula es típicamente resistente a varios tratamientos clínicos. La hipótesis convencional, también llamada “hipótesis CSC” imagina una pequeña fracción de CSCs que tiende a regenerarse (división simétrica) o que genera células diferenciadas (división asimétrica).<sup>(26,27)</sup> Este proceso implica un linaje jerárquico en el que las células tumorales pierden sus propiedades de CSC.

En estudios recientes se comprobó que la pérdida de las propiedades de CSC es un proceso dinámico, por lo que una célula puede volver a regenerar esas propiedades gracias a factores ambientales o epigenéticos.<sup>(24,28)</sup>

Experimentos recientes ha mostrado que las células en el estado híbrido tienen mayor potencial metastásico que las que completaron la EMT. Este comportamiento junto al rasgo distintivo del fenotipo híbrido de resistir tratamientos,<sup>(29,30)</sup> subraya las implicaciones clínicas de este fenotipo.<sup>(31,32)</sup>

Se ha demostrado que las células que realizan EMT, aumentan su capacidad invasiva. Aunque disminuyen su capacidad proliferativa regulando el ciclo celular a través de las SNAIL.<sup>(33)</sup> Algunos autores postulan que la cascada metastásica puede prescindir de la EMT.<sup>(16,33)</sup> Es ampliamente conocido que el cáncer acidifica el medio extracelular, a través de su metabolismo desregulado.<sup>(34)</sup>

Estudios en animales sugiere que para el cáncer de mamas y de páncreas que la supresión de la EMT no ha afectado la velocidad de la metástasis.<sup>(33)</sup> Ha sido demostrado que las células tumorales muestran mecanismos paralelos para escapar del tumor primario, en dependencia del pH medio.<sup>(35)</sup>

El próximo paso de la metástasis consiste en la invasión e interacción con el estroma. La introducción de las células tumorales al estroma después de la separación con la membrana basal permite entonces la interacción con varias células estromales y la membrana extracelular MCE. Las células tumorales pueden reclutar una variedad de células mieloides derivadas de médula ósea (BMDC), debido a la expresión de factores estimulantes de colonias (CSF),<sup>(36)</sup> mientras que otros factores solubles derivados de tumores (TDSF, por sus siglas en inglés) pueden movilizar las células madre mesenquimales y activar las células mesenquimales y macrófagos residentes para que se conviertan en fibroblastos asociados a cáncer (FCA) y en macrófagos asociados a tumores (TAM, por sus siglas en inglés), respectivamente.

Las células tumorales pueden entonces utilizar CAF y TAM para segregar factores angiogénicos, enzimas proteolíticas y proteínas de la ECM, lo que posibilita desencadenar angiogénesis, linfangiogénesis y remodelación de tejidos, liberando una gran cantidad de factores de crecimiento secuestrados del hospedero y sus precursores.

El proceso general refleja una respuesta de cicatrización de heridas en términos del fenotipo, como se ve por la histología, y el perfil de expresión génica.<sup>(36)</sup> En 1986, *Harold Dvorak*<sup>(37)</sup> definió el cáncer como una “herida que no se cura”, que describe la remodelación tisular que continúa mientras no se extirpe el tumor.

El micro entorno regenerativo es rico en citoquinas, factores de crecimiento, enzimas proteolíticas, componentes de ECM recién sintetizados y productos de escisión de proteínas de ECM biológicamente activos, que desempeñan un papel crucial en conferir cambios al

fenotipo de células tumorales en el frente invasivo que favorece la invasión y la difusión. La cicatrización de heridas estimula la regeneración de los tejidos normales, el estroma tumoral puede promover la progresión del tumor al preservar el mantenimiento de la CSC y seleccionar rasgos que sean ventajosos para las células cancerosas tanto localmente como en sitios distantes, este proceso da lugar a la intravasación (proceso por el cual las células tumorales entran en la circulación para convertirse en células tumorales circulantes CTC).

Las células tumorales circulantes fueron descubiertas por *Ashworth* en 1869.<sup>(38)</sup> Este tipo de célula tumoral ha sido investigada para utilizarlas como herramienta en la prognosis de esta enfermedad, para indicar la supervivencia de pacientes con cáncer metastásico.<sup>(39)</sup> Estas células tienen la habilidad de formar clúster o circular libremente por el torrente sanguíneo y el linfático. Aunque el clúster es menos frecuente, ellas pueden hacer un aglomerado de 20 a 50 células, esto favorece la formación de metástasis.<sup>(40)</sup>

En los clústeres se han encontrado células una mezcla con ambos fenotipos (epitelial y mesenquimal), siendo el fenotipo mesenquimal el predominante. En dichos clústeres de CTC que se han vinculado con plaquetas, segregan una cantidad de factores que son fuertes promotores de la EMT. Se ha descubierto además que estos factores hacen que se realice la EMT dentro del clúster en el torrente sanguíneo en respuesta a los factores solubles derivados de plaquetas.<sup>(41)</sup> Un dato interesante es que en el cáncer de mamas se observa que la composición entre células epiteliales y mesenquimales cambia en función al tratamiento, sugiriendo que la EMT brinda un biomarcador para la resistencia a terapias.<sup>(42)</sup>

Una CTC puede ser propuesta a iniciar la tumorigénesis solo cuando poseen características de CSC en su nicho metastásico,<sup>(38)</sup> estas células se denominan células madres tumorales circulantes (CTSC). Basados en la reversibilidad del fenotipo CSC, las CTCs pueden tener transiciones entre estados pluripotentes y estados más diferenciados, esto va a estar acorde al estímulo que encuentren en el microambiente. Esto hace imposible que se pueda conocer que composición del clúster que presenta un comportamiento de CSC.<sup>(15)</sup>

Durante la circulación de la células o el clúster necesita la protección de los leucocitos, en especial de las natural killer cell (NK).

La extravasación es un prerequisite en el proceso de metástasis y puede ocurrir al menos de dos maneras: migración trans-endotelial y ruptura vascular. La ruptura vascular se realiza reensamblando los leucocitos del microambiente del hospedero a tejidos linfoides y sitios de heridas. La migración trans-endotelial se realiza debido a que las células tumorales pueden adherirse al endotelio expresando receptores de adhesión que reconocen ligandos en células endoteliales.<sup>(42)</sup>



Se ha descubierto que las CTCs pueden proliferar dentro del clúster homotípicos y heterotípicos, realizar MET y estabilizar las células con fenotipo epitelial. Llegando al órgano una célula lista para la proliferación.<sup>(43)</sup>

La colonización es el paso final de la metástasis y reside en la habilidad de las células tumorales en adaptarse al nuevo microambiente. Modelos experimentales estiman que solo 0,01 % de células tumorales inyectadas metatizan, esto subraya la baja eficiencia del proceso. La formación de nuevas colonias puede ocurrir en días en modelos experimentales, pero en el cuerpo humano puede ocurrir en meses o años.<sup>(15)</sup>

Las células tumorales latentes son caracterizadas por células solitarias, que se encuentran en un estado latente, acompañada por una decrecida expresión de los factores de proliferación.<sup>(44)</sup> El estado de latencia en células tumorales es causado por muchos eventos incluidos el estrés inducido en el microambiente, el programa transcripcional de tumores primarios y terapias de tratamientos a tumores primarios.<sup>(44,45)</sup>

Existe un gran debate acerca de si la quiescencia se puede explicar cómo una senescencia reversible. La quiescencia y la senescencia son mecanismos para detener el ciclo celular, pudiendo llevar a la célula al estado de latencia. La diferencia entre ellas es que la quiescencia es la detención reversible del ciclo celular, mientras que la senescencia es una detención permanente. Quizás una combinación de ambos procesos lleve al tumor al estado de latencia.<sup>(46)</sup>

El microambiente puede tener un gran efecto en la habilidad de los tumores de generar estados de latencias. El microambiente es una fuente crítica de señales vitales necesitadas para la supervivencia del tumor, así como para su proliferación,<sup>(46)</sup> por lo que la adaptación al micro ambiente es un paso esencial para una metástasis exitosa.

Existen muchas teorías para explicar el por qué las células tumorales entran a un estado de latencia. Una de ellas sostiene que cuando la célula tumoral entra al nuevo microambiente; está expuesta a señales inhibitorias que previenen o limitan su proliferación.<sup>(47)</sup> Alternativamente, otra teoría expone que las células requieren una cola derivada del estroma para poder proliferar, en ausencia de ella las células tumorales cesan su división o se dividen muy lentamente. Ambas teorías sugieren que el tumor se encuentra un microambiente no permisivo, que carece de producción suficiente de factores solubles y la composición de la ECM requerida para estimular su proliferación o produce activamente factores que inhiben su crecimiento.

Para que las células tumorales sean capaces de dividirse y formar colonias es necesario recrear las características del microambiente del tumor primario. Los cambios en el

microambiente estimulan la generación de señales para el desarrollo tumoral. Son los cambios estromales locales los que recapitulan algunas de las características del microambiente del tumor primario.

Sigue siendo carente el testimonio de que la latencia es un atributo específico de las células cancerosas metastásicas. Después de la transformación de una célula primaria, el desarrollo de un tumor humano clínicamente detectable, requiere años, si no décadas, y los eventos que ocurren durante este período aún son un misterio. El crecimiento lento inicial se atribuye al tiempo requerido para que las células transformadas obtengan las modificaciones genéticas y epigenéticas necesarias para evitar la senescencia y la apoptosis inducidas por oncogenes.<sup>(48)</sup> Sin embargo, poco se sabe acerca de la relación entre las células primarias transformadas y su microentorno, y similar a las células metastásicas inactivas, la célula transformada puede requerir estímulos del tejido local para formar el tumor primario.

En otras palabras, las células transformadas primarias pueden permanecer inactivas hasta que reciben señales de su micro entorno que inclinan el equilibrio de la inactividad a la división. Si la activación del micro entorno, ejemplificada por una respuesta de tipo de cicatrización de la herida, es el requisito clave para el crecimiento tumoral, puede que no haya una diferencia fundamental entre la latencia de las células tumorales primaria y metastásica. Si fuera correcta, esta noción sugeriría que, independientemente de la capacidad proliferativa de las células tumorales, genéticamente, la licencia para el crecimiento la otorga el micro entorno.<sup>(15)</sup>

El estado de latencia en tumores puede surgir como respuesta a los tratamientos anticancerígenos.<sup>(49)</sup> La mayoría de los tratamientos van dirigidos hacia la división celular rápida. Para sortear estas terapias una población de células cancerosas detiene el ciclo celular, llegando a un estado de latencia, para inhibir la proliferación y así sobrevivir. Otro mecanismo que siguen las células tumorales, para sobrevivir ambientes hostiles he incluso tratamientos es inducir autofagia, ha sido reportado que este mecanismo es la entrada a detener el ciclo celular y entrar en un estado de latencia.<sup>(50)</sup>

Es conocido que el sistema inmune tiene profundos efectos en la formación y progresión de un tumor. El sistema inmune juega un papel activo en la prevención de la tumorigénesis en los receptores de trasplantes que, después de la terapia inmunosupresora, desarrollan espontáneamente tumores a una tasa mayor que la población general o desarrollan tumores de origen donante; donde los donantes no tienen antecedentes de cáncer.<sup>(49)</sup>

Esto también se demostró en experimentos que mostraron que la formación de tumores y la progresión fue mayor en ratones inmunodeficientes en comparación con ratones

inmunocompetentes.<sup>(49)</sup> El sistema inmune contribuye a la latencia de las DTC al eliminar las células tumorales altamente inmunogénicas a través de la citólisis, esto es realizado principalmente por células inmunes adaptativas.<sup>(49)</sup>

Al inicio del proceso de inmunoección, las células del sistema inmune son altamente intolerantes a las células tumorales y logran suprimir el crecimiento de las células tumorales.<sup>(49)</sup> Sin embargo, a medida que el proceso continúa, las células tumorales con baja inmunogenicidad o la expresión del antígeno específico del tumor (TSA) comienzan a emerger, aumentando la tolerancia hacia las células tumorales. A medida que proliferan las células tumorales, las células inmunes están destruyendo las células tumorales que expresan TSA alta a la misma velocidad.<sup>(49)</sup>

Esto se demostró al trasplantar tumores de ratones inmunodeficientes y colocarlos en ratones inmunocompetentes.<sup>(49)</sup> En estos experimentos, los tumores se eliminaron rápidamente en ratones inmunocompetentes, lo que sugiere que los tumores desarrollados en ratones inmunocompetentes son menos inmunogénicos que los tumores desarrollados en ratones inmunocomprometidos. Esto apoya la hipótesis de que los tumores en estado latente son el resultado de una población de células tumorales que persisten en balance con el sistema inmune.<sup>(50)</sup>

Es conocido que las terapias para tratar el cáncer dependen del estadio del tumor, de su tamaño, hasta qué grado se ha extendido a tejidos circundantes, y si se ha extendido a tejidos distantes (metástasis).<sup>(51)</sup> Las opciones de tratamiento pueden clasificarse de forma amplia en: cirugía, radioterapia, terapia hormonal (endocrina), quimioterapia, terapia biológica (también llamada inmunoterapia) y cronoterapia.<sup>(52)</sup> Hasta ahora menos de 60 % de los cánceres pueden ser tratados y a menudo muchas terapias traen asociadas efectos secundarios no deseados,<sup>(52,53)</sup> por lo que, la prevención continúa siendo la forma más útil de evitar el desarrollo de tumores en humanos.

La prevención ha tenido efectos importantes en las tasas de supervivencia durante las últimas décadas. También se han dedicado considerables recursos económicos y sanitarios al tratamiento del cáncer avanzado, que puede tener éxito en pacientes individuales. Sin embargo, existen pocos indicios de impactos importantes de regímenes quimioterapéuticos primarios no específicos en las tasas de supervivencia globales.<sup>(53)</sup> Por esta razón existen actualmente un gran número de grupos de trabajo en todo el mundo que concentran sus recursos a investigar nuevas terapias contra el cáncer,<sup>(53)</sup> que puedan ser más eficaces y menos tóxicas para el organismo.

A este progreso han contribuido en gran medida los avances que se han dado en el campo de la genética en las últimas décadas. Estos avances han permitido que la terapia oncológica sea direccionada a los “errores” moleculares específicos de las células cancerosas.<sup>(54)</sup> Una de las dianas actualmente estudiada en el tratamiento contra el cáncer es la metástasis, debido al alto porcentaje de muertes causadas (> 90 %).

El tratamiento de la metástasis del cáncer es uno de los mayores desafíos en medicina. De hecho, la metástasis es responsable de más del 90% de la mortalidad asociada al cáncer. Las estrategias terapéuticas convencionales, incluida la resección quirúrgica, la quimioterapia y la radioterapia, son relativamente eficaces en la eliminación de los tumores primarios, pero muestran una eficacia limitada en la eliminación de las metástasis.

La cronoterapia es una alternativa para potenciar la eficacia de cualquier terapia y reducir los efectos adversos de estas.<sup>(55,56,57)</sup> Esta terapia se utiliza para caracterizar aquellas terapias que se realizan teniendo en cuenta los ritmos circadianos del sistema sobre el cual actúan.<sup>(58)</sup>

En la cronoterapia aplicada a cáncer, se han obtenidos resultados positivos en cuanto a la reducción de la dosis y la toxicidad de las terapias, pero teniendo en cuenta los ciclos biológicos circadianos, es decir, la aplicación de la terapia en el momento preciso del ciclo de 24 horas donde el agente químico es menos tóxico.<sup>(59,60,61,62)</sup>

La inmunoterapia son una estrategia prometedora contra la metástasis del cáncer, las inmunoterapia actual se centran principalmente en las células T, y quedan por resolver muchas complicaciones de toxicidad y eficacia. Las células NK tienen una potente actividad antitumoral y reguladora y son reguladores clave de la inmunidad mediada por células T.<sup>(55)</sup>

La terapia de células NK a base de citoquinas (IL-2) no es el tratamiento óptimo o estándar para estos pacientes y se han realizado esfuerzos para mejorar aún más la eficacia de la terapia con IL-2 en combinación con otros regímenes de inmunoterapia contra el cáncer.<sup>(55)</sup>

Las terapias de combinación temprana se iniciaron incorporando células inmunes como las NK activadas por linfocinas (LAK) y las células T. Sin embargo, la administración conjunta de células LAK con IL-2 produjo una tasa de respuesta clínica de 20 a 35 %, principalmente con una respuesta transitoria en tumores sólidos.<sup>(55)</sup>

Posteriormente, la IL-2 también se usó junto con la terapia adoptiva de células T, mejorando significativamente la eficacia.<sup>(56)</sup> De manera similar, la IL-2 también se asocia frecuentemente con la transferencia adoptiva de células NK para la promoción de la expansión de células NK in vivo.

## Modelos tumorales

Los modelos matemáticos representan una forma adecuada de formalizar el conocimiento de los sistemas vivos obtenidos mediante un enfoque de la Biología de Sistemas.<sup>(57,58)</sup> Los modelos hacen posible la descripción de regularidades esenciales y son útiles para hacer predicciones, proporcionar pautas adecuadas para el desarrollo y mejoras de terapias, entre otras.

Durante las últimas décadas, muchos modelos matemáticos del crecimiento tumoral, tanto temporal como espacio-temporal, han aparecido en la literatura de investigación. En 1999, Anderson *et al*, proponen dos modelos describen la producción y o activación de enzimas degradativas por células tumorales, la degradación de la matriz y la respuesta migratoria de células tumorales.<sup>(56)</sup>

Los primeros modelos matemáticos en cáncer fueron enfocados en entender las leyes de crecimiento tumoral. Además de analizar la competencia entre el tejido normal, carcinogénesis, terapias y metástasis.<sup>(59,60)</sup> Aun hoy en día se sigue investigando en estas direcciones esperando a entender el funcionamiento del cáncer en las diferentes etapas.

La modelación de mecanismos basada en ecuaciones diferenciales ordinarias o parciales se ha utilizado para estudiar varios aspectos de la metástasis. Utilizando modelos a todas las escalas (genéticos, transcripcionales y metabólicos) para construir rutas de señalizaciones que dirijan la migración e invasión celular.

La combinación de observaciones experimentales y modelación basadas en ecuaciones diferenciales de traducción de señales ha revelado mecanismos por donde los ligandos extracelulares promueven el crecimiento e invasión tumoral.<sup>(60,61,62)</sup> Un modelo generalizado de señalización de proteínas kinasas revelan que las fosfatasas tienen un efecto más pronunciado que las kinasas en duración de señalización.<sup>(63)</sup> Se han logrado realizar predicciones *in silico*, logrando así predecir la estabilidad del híbrido epitelial mesenquimal en condiciones *in vivo*.<sup>(64,65)</sup>

La modelación también ha logrado explicar como pudiera activarse la EMT en poblaciones tumorales en latencia. Además de la consecuencias que esto traería.<sup>(66)</sup> Un grupo de trabajos han ido encaminados a optimizar las terapias existentes, a través de teoría de juegos o autómatas celulares.<sup>(67)</sup> Otro grupo de trabajos han ido encaminados a demostrar que el cáncer es un proceso complejo, que se auto-organiza fuera del equilibrio termodinámico.<sup>(68)</sup> Adicionalmente, se ha logrado mostrar, tanto en modelos computacionales como en la práctica,<sup>(69)</sup> que la glicólisis del cáncer, es un proceso auto-organizado.<sup>(70)</sup>

Además, de que el crecimiento del cáncer visto por poblaciones celulares e interacciones con células inmunes, es un proceso complejo, donde su parámetro de control pudiera esta

justamente en esa interacción con el sistema inmune, esto podría ser la fuente de su complejidad.<sup>(71,72)</sup> Incluso se propone un modelo que simula el efecto de terapias combinadas (inmunoterapia y cronoterapias) para el tratamiento del cáncer en etapa de metástasis.<sup>(73)</sup> En este artículo se postula que la terapia debe ser dirigida a la EMT para una mayor efectividad.

La metástasis es la principal causa de muerte del cáncer, por lo que entender las bases del mecanismo de la formación de tumores metastásicos permitirá realizar terapias más eficaces para tratar el cáncer. Desarrollar un modelo que evidencie los pasos de la metástasis expuestos anteriormente, así como las heterogeneidad celular en el proceso, dará una mayor comprensión a la complejidad del proceso, diseño de terapias más efectivas y menos tóxicas.

### Referencias bibliográficas

1. Kitano H, Kitano H. Systems Biology: A Brief Overview. Science. 2017;295(5560):1662-4.
2. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer Review Douglas. Cell. 2000;100(7):57-70.
3. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74.
4. Talmadge JE, Fidler IJ. AACR centennial series: The biology of cancer metastasis: Historical perspective. Cáncer Res. 2010;70(14):5649-69.
5. Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging Biological Principles of Metastasis. Cell. 2017;168(4):670-91.
6. Guerra A, Rodríguez DJ, Silva E, Betancourt-mar JA, Cocho G, Nieto-villar RMJM. Chronotherapy of cancer: Epithelial-Mesenchymal transition. MOJ Gerontol Ger. 2019;4(4):124-27. doi: 10.15406/mojgg.2019.04.00192
7. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. New England Journal of Medicine. 1971;285:1182-86.
8. Nagy JA, Dvorak HF. Heterogeneity of the tumor vasculature: The need for new tumor blood vessel type-specific targets. Clin Exp Metastasis. 2012;29(7):657-62.
9. Kalluri R, Weinberg RA. Review series The basics o epithelial-mesenchymal transition. J Clin Invest. 2009;119(6):1420-8.

10. Salami J, Crews CM. Waste disposal-An attractive strategy for cancer therapy. *Science*. 2017;355(6330):1163-7.
11. Yang J, Weinberg RA. Epithelial-Mesenchymal Transition: At the Crossroads of Development and Tumor Metastasis. *Dev Cell*. 2008;14(6):818-29.
12. Scheel C, Weinberg RA. Cancer stem cells and epithelial–mesenchymal transition: concepts and molecular links. In *Seminars in cancer biology*. Academic Press. 2012;22(5-6):396-403.
13. Suhail Y, Cain MP, Vanaja K, Kurywchak PA, Levchenko A, Kalluri R, *et al*. Systems Biology of Cancer Metastasis. *Cell Syst*. 2019;9(2):109-27.
14. Houg DS, Bijlsma MF. The hepatic pre-metastatic niche in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Cancer*. 2018;17(1):1-18.
15. Riggi N, Aguet M, Stamenkovic I. Cancer Metastasis: A Reappraisal of Its Underlying Mechanisms and Their Relevance to Treatment. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2017;13(1):117-40.
16. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet*. 1889;133:571-3.
17. Peinado H, Zhang H, Matei IR, Costa-Silva B, Hoshino A, Rodríguez G, *et al*. Pre-metastatic niches: Organ-specific homes for metastases. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(5):302-17.
18. Psaila B, Lyden, D. The metastatic niche: adapting the foreign soil. *Nature Reviews Cancer*. 2009(9):285-293. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrc2621>
19. Mittal V. Epithelial Mesenchymal Transition in Tumor Metastasis. *Annu Rev Pathol*. 2018;13:395-412.
20. Yu M, Bardia A, Wittner BS, Stott SL, Smas ME. Circulating breast tumor cells exhibit dynamic changes in epithelial and mesenchymal composition. *Science*. 2013;339:580-84.
21. Nieto MA, Huang RY, Jackson RA, Thiery JP. EMT. *Cell*. 2016;166:21-45.
22. Gupta GP, Massagué J. Cancer Metastasis: Building a Framework. *Cell*. 2006;127(4):679-95.
23. Jolly MK, Boareto M, Huang B, Jia D, Lu M, Onuchic JN, *et al*. Implications of the hybrid epithelial/mesenchymal phenotype in metastasis. *Front Oncol*. 2015;5:1-19.
24. Grosse Wilde A, D'Hérouël AF, McIntosh E, Ertaylan G, Skupin A, Kuestner RE, *et al*. Stemness of the hybrid epithelial/mesenchymal state in breast cancer and its association with poor survival. *PLoS One*. 2015;10(5):1-28.

25. Calegari F, Waskow C. Cells Stem Cells Stem Cells Stem Cells. Vol. 2, Principles of Regenerative Medicine. 2013. 109-113 p.
26. Bjerkvig R, Tysnes BB, Aboody KS, Najbauer J, Terzis. AJA Opinion: The origin of the cancer stem cell: current controversies and new insights. *Nat Rev Cancer*. 2005;5:899-904 . doi: 10.1038/nrc1740
27. Bocci F, Levine H, Onuchic JN, Jolly MK. Deciphering the Dynamics of Epithelial-Mesenchymal Transition and Cancer Stem Cells in Tumor Progression. *Curr Stem Cell Reports*. 2019;5(1):11-21.
28. Biddle A, Gammon L, Liang X, Costea DE, Mackenzie IC. Phenotypic Plasticity Determines Cancer Stem Cell Therapeutic Resistance in Oral Squamous Cell Carcinoma. *EBioMedicine*. 2016;4:138-45.
29. Fustaino V, Presutti D, Colombo T, Cardinali B, Papoff G, Brandi R, *et al*. Characterization of epithelial-mesenchymal transition intermediate/hybrid phenotypes associated to resistance to EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer cell lines. *Oncotarget*. 2017;8(61):103340-63.
30. Andriani F, Bertolini G, Facchinetti F, Baldoli E, Moro M, Casalini P, *et al*. Conversion to stem-cell state in response to microenvironmental cues is regulated by balance between epithelial and mesenchymal features in lung cancer cells. *Mol Oncol*. 2016;10(2):253-71.
31. Zheng X, Carstens JL, Kim J, Scheible M, Kaye J, Sugimoto H, *et al*. Epithelial-to-mesenchymal transition is dispensable for metastasis but induces chemoresistance in pancreatic cancer. *Nature*. 2015;527(7579):525-30.
32. Ward PS, Thompson CB. Metabolic Reprogramming: A Cancer Hallmark Even Warburg Did Not Anticipate. *Cancer Cell*. 2012;21(3):297-308.
33. Hofschröder V, Koch KA, Ludwig FT, Friedl P, Oberleithner H, Stock C, *et al*. Extracellular protonation modulates cell-cell interaction mechanics and tissue invasion in human melanoma cells. *Nat Publ Gr*. 2017;(July 2016):1-13.
34. Coffelt SB, Wellenstein MD, De Visser KE. Neutrophils in cancer: Neutral no more. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(7):431-46.
35. Chang HY, Sneddon JB, Alizadeh AA, Sood R, West RB. Gene expression signature of fibroblast serum response predicts human cancer progression: similarities between tumors and wounds. *PLOS Biol*. 2004;2(2):7.
36. Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med*. 1986;315(26):1650-9.



37. Ashworth T. A case of cancer in which cells similar to those in the tumours were seen in the blood after death. *Aust Med J.* 1869;14:146.
38. Schaijik B Van, Wickremesekera AC, Mantamadiotis T, Kaye AH. Circulating tumor stem cells and glioblastoma : A review. *J Clin Neurosci.* 2019;(61):5-9.
39. Aceto N, Toner M, Maheswaran S, Haber DA. En Route to Metastasis: Circulating Tumor Cell Clusters and Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Trends in Cancer.* 2015;1(1):44-52.
40. Labelle M, Begum S, Hynes RO. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell.* 2011;20(5):576-90.
41. Reymond N, D'Água BB, Ridley AJ. Crossing the endothelial barrier during metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(12):858-70.
42. Al-Mehdi AB, Tozawa K, Fisher AB, Shientag L, Lee A, Muschel RJ. Intravascular origin of metastasis from the proliferation of endothelium-attached tumor cells: a new model for metastasis. *Nat. Med.* 2000;6(1):100-2.
43. Aguirre-Ghiso JA. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. *Nat. Rev. Cancer.* 2007;7:834-46.
44. Uhr JW, Pantel K. Controversies in clinical cancer dormancy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011;108:12396-400.
45. Boudreau N, Bissell MJ. Extracellular matrix signaling: Integration of form and function in normal and malignant cells. *Curr. Opin. Cell Biol.* 1998;10:640-46.
46. Giancotti FG. Mechanisms governing metastatic dormancy and reactivation. *Cell.* 2013;155(4):750-64.
47. Lowe SW, Cepero E, Evan G. Intrinsic tumour suppression. *Nature.* 2004;432(7015):307-15.
48. Summers MA, McDonald MM, Croucher PI. Cancer Cell Dormancy in Metastasis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* 2019[acceso: 16/08/2019]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31548220>
49. Osisami M, Keller E. Mechanisms of Metastatic Tumor Dormancy. *Journal of Clinical Medicine.* 2013;2(3):136-50.
50. El-Kenawi A, Hänggi, K, Ruffell B. The Immune Microenvironment and Cancer Metastasis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine,* 2019[acceso: 16/08/2019]. Disponible en:

<http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/early/2019/09/09/cshperspect.a037424.full.pdf+html>

51. Allen M, J Jones, Jekyll and Hyde: the role of the microenvironment on the progression of cancer; *J. Pathol.* 2010;223:162-76.
52. Yaromina A, Krause M, Baumann M. Individualization of cancer treatment from radiotherapy perspective. *Molecular Oncology*, 2012;6(2):211-21.
53. Possemato R, KM Marks, YD Shaul, ME Pacold, Kim K, Birsoy, *et al.* Functional genomics reveal that the serine synthesis pathway is essential in breast cancer. *Nature*. 2011;476:346-50.
54. Anderson ARA, Chaplain MAJ, Newman EL, Steele RJC, Thompson AM. Mathematical Modelling of Tumour Invasion and Metastasis. *Journal of Theoretical Medicine*. 2000;2(2):129-54.
55. Mormont MC, F. Levi. Cancer chronotherapy: principles, applications, and perspectives. *Cancer*. 2003;97(1):155-69.
56. Magi S, Iwamoto K, Okada-Hatakeyama M. Current status of mathematical modeling of cancer—From the viewpoint of cancer hallmarks. *Current Opinion in Systems Biology*. 2017;2:39-48.
57. Simeoni C, Dinicola S, Cucina A. Systems biology approach and mathematical modeling for analyzing phase-space switch during epithelial-mesenchymal transition. In *Systems Biology*. 2018;95-123.
58. Lévi F. Circadian chronotherapy for human cancers. *The lancet oncology*. 2001;2(5):307315.
59. Misset JL, F Levi. Chronotherapy with 5-fluorouracil and other drugs in gastrointestinal malignancies. Chronotherapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. in *Seminars in oncology*. Pubmed. 2000[acceso: 16/08/2019]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11049036>
60. Litinski M, Scheer FA, Shea SA. Influence of the circadian system on disease severity. *Sleep medicine clinics*. 2009;4(2):143-63.
61. Dallmann R, Okyar A, Lévi F. Dosing-time makes the poison: circadian regulation and pharmacotherapy. *Trends in molecular medicine*. 2016;22(5):430-45.
62. Zhang P, Jin F, Li Z, Wu W, Li Y, Long J, *et al.* A randomized phase II trial of induction chemotherapy followed by cisplatin chronotherapy versus constant rate delivery combined with radiotherapy. *Chronobiology international*. 2018;35(2):240-48.
63. Mohammadi D, Chronotherapy: treating cancer at the right time. *Stroke*. 2018;13:57.

64. Tsuchiya Y, Ushijima K, Noguchi T, Okada N, Hayasaka J, Jinbu Y, *et al.* Influence of a dosing-time on toxicities induced by docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patients with oral squamous cell carcinoma; a cross-over pilot study. *Chronobiology international.* 2018;35(2):289-94.
65. Malek A. Experimental metastasis: Modeling and analysis. *Experimental Metastasis: Modeling and Analysis.* 2014[acceso: 16/08/2019]:1-210. Disponible en: <https://www.springer.com/gp/book/9789400778344>
66. Rhodes A, Hillen T. A mathematical model for the immune-mediated theory of metastasis. *Pubmed.* 2019[acceso: 16/08/2019];482. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31493486>
67. Kochanczyk M, Kocieniewski P, Kozłowska E, Jaruszewicz-Blonska J, Sparta B, Pargett M, *et al.* Relaxation oscillations and hierarchy of feedbacks in MAPK signaling. *Sci. Rep.* 2017;7:38244. <https://doi: 10.1038/srep38244>
68. Park J, Holmes WR, Lee SH, Kim HN, Kim DH, Kwak MK, *et al.* Mechanochemical feedback underlies coexistence of qualitatively distinct cell polarity patterns within diverse cell populations. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2017;114:5750-59.
69. Ryu H, Chung M, Dobrzynski M, Fey D, Blum Y, Lee SS, *et al.* Frequency modulation of ERK activation dynamics rewires cell fate. *Mol. Syst. Biol.* 2015;11:838.
70. Heinrich R, Neel BG, Rapoport TA. Mathematical models of protein kinase signal transduction. *Mol. Cell.* 2002;9:957-70.
71. Jia D, Jolly MK, Tripathi SC, Den Hollander P, Huang B, Lu M, Celiktas M, *et al.* Distinguishing mechanisms underlying EMT tristability. *Cancer Converg.* 2017. <https://doi: 10.1186/s41236-017-0005-8>
72. Jolly MK, Tripathi SC, Jia D, Mooney SM, Celiktas M, Hanash SM, *et al.* Stability of the hybrid epithelial/mesenchymal phenotype. *Oncotarget.* 2016;7:27067-084.
73. MacLean A, Harrington H, Stumpf M, Hansen M. Epithelial-Mesenchymal Transition in Metastatic Cancer Cell Populations Affects Tumor Dormancy in a Simple Mathematical Model. *Biomedicines.* 2014,2(4):384-402.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

**Contribuciones de los autores**

*Alejandro Guerra González*: Confección y revisión final.

*Eduardo Silva, Sheyla Montero, Dani J. Rodríguez, Ricardo Mansilla*: Revisión bibliográfica.

*José Manuel Nieto Villar*: Revisión final.