

Metástasis: una perspectiva molecular

Sara Cano Ballesteros

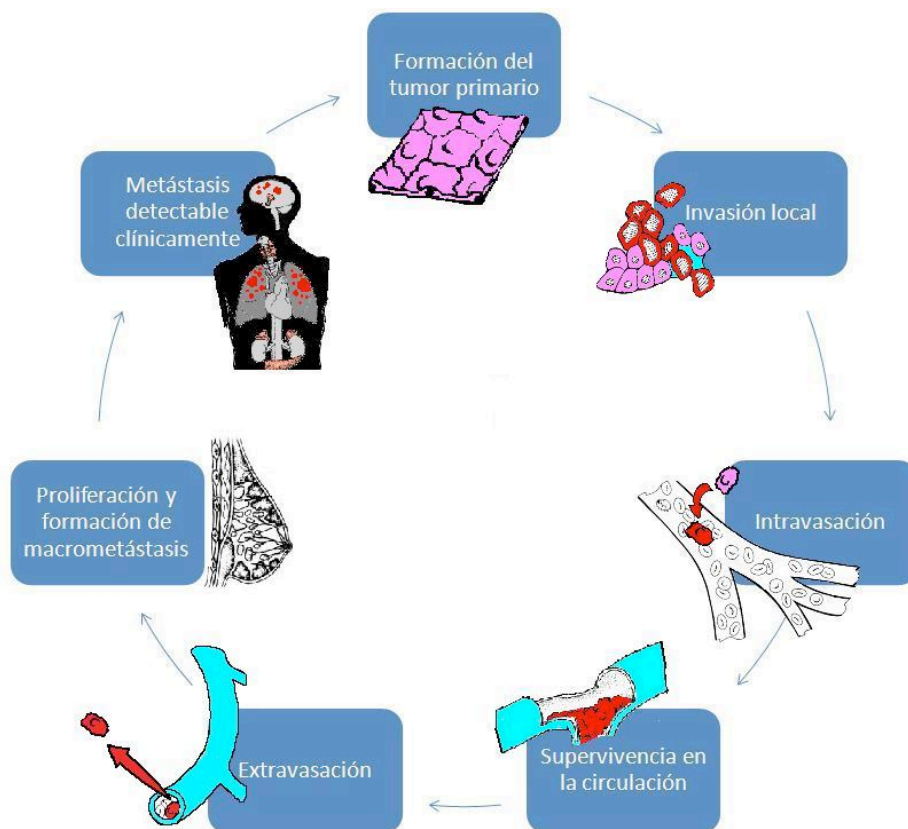
Alumna de la Licenciatura en Biología de la Universidad de Málaga
Beneficiaria de una ayuda del *Programa de Prácticas de Laboratorio* de la Asociación Española
Contra el Cáncer
sara.cano.00@gmail.com

La metástasis se define como el proceso de diseminación de las células cancerosas desde su lugar de origen hasta un órgano distante. Cada uno de los pasos necesarios para que se produzca metástasis, desde la aparición de las células tumorales hasta su crecimiento y proliferación en el órgano que las recibe, está dirigido por alteraciones genéticas y/o epigenéticas.

Por su naturaleza sistémica y su resistencia a ciertos agentes terapéuticos es difícilmente tratable y se considera la causa de más del 90% de las muertes debidas al cáncer. Los pasos incluidos para el desarrollo de la metástasis son: (1) invasión local de la matriz extracelular (ECM) circundante, (2) intravasación a la luz de los vasos sanguíneos, (3) supervivencia en el transporte vascular, (4) llegada a un órgano distante, (5) extravasación al parénquima del tejido, (6) supervivencia en este microambiente, y (7) reiniciar su programa proliferativo.

Las células estromales, aquellas que potencialmente se pueden transformar en fibroblastos, osteoblastos, adipocitos y células musculares, juegan un papel importante en el desarrollo de esta cascada, por la secreción de factores como CSF-1 (factor estimulante de colonias), Angpt14 (angiopoyetina 4) o MMP-9 (metaloproteína de matriz extracelular 9).

37



(1) Invasión local

Como primer paso para la colonización de otro órgano, las células tumorales necesitan invadir localmente su lugar de origen. Para ello, las células de carcinoma degradan la lámina basal, una matriz extracelular especializada que organiza los tejidos epiteliales separándolos del compartimento estromal. La lámina basal juega un papel importante en eventos de bioseñalización y como almacén de factores de crecimiento liberados por las células cancerosas.

La estrategia de invasión puede variar según las condiciones del microambiente, pudiéndose distinguir entre *invación colectiva*, como unidades multicelulares, e *invación individual*. En caso de que lo hagan como unidades individuales tienen dos alternativas: *invación del mesénquima* dependiente de proteasa, *fibras de estrés*¹ e integrina, o *invación ameboidal* dependiente de Rho/ROCK e independiente de proteasa, fibras de estrés e integrina.

NOTA: ¹Las fibras de estrés son haces contráctiles de filamentos de actina, entrelazados por α -actinina, que anclan a la célula y ejercen tensión sobre el sustrato. Están unidas a la membrana plasmática en las adhesiones focales a través de la integrina. Estas asociaciones, que son complejas y no bien entendidas, pueden estar mediadas por otras proteínas, incluyendo la talina y la vinculina.

La invasión individual tiene el inconveniente de que las células están adheridas a sus vecinas por interacciones mediadas por E-cadherina. Para superar este y otros obstáculos de la invasión, pueden optar por un programa conocido como *transición epitelio-mesénquima* (TEM). TEM implica la disolución de las uniones adherentes y la pérdida de polaridad celular. Por último, las metaloproteinasas de matriz extracelular (MMPs) liberadas al medio degradan la barrera de la lámina basal y permiten la entrada de las células de carcinoma al estroma.

(2) Intravasación

La entrada de las células cancerosas a la luz de los vasos sanguíneos o linfáticos es la siguiente etapa, denominada intravasación. Puede ser facilitada por cambios moleculares que promueven la capacidad de las células tumorales para cruzar entre los pericitos y la barrera endotelial, o por características estructurales de los vasos sanguíneos que promueven la entrada de las células. Otra posibilidad es que las células tumorales estimulen la formación de nuevos vasos sanguíneos en su microambiente, proceso conocido como *neovangiogénesis*. La nueva vasculatura se caracteriza por ser tortuosa, más permeable, y en continua reconfiguración, por lo que facilita la entrada de las células tumorales. Una vez que las células han llegado al interior del vaso se conocen como *células tumorales circulantes* (CTCs) y representan las células que se dirigen desde el tumor primario hacia el lugar de diseminación, es decir, los intermediarios metastásicos.

(3) Supervivencia en la circulación

Las células en circulación pueden tener dificultades para sobrevivir. Por ejemplo, las células epiteliales pueden sufrir *anoikis*, una forma de apoptosis que tiene lugar cuando las células pierden contacto con el sustrato de anclaje. Además de esto, las CTCs deben superar el daño que pueden generarle las células del sistema inmune, especialmente las células *natural killers*. Parece que las células de carcinoma evaden este problema generando embolias cuando interactúan con plaquetas. La formación de agregados plaquetarios con incorporación de células cancerosas facilita su detención y adhesión a la pared de los pequeños vasos, creando un ambiente protector contra los mecanismos defensivos biológicos que favorece el desarrollo de las metástasis.

(4) Llegada a un órgano diana distante

La circulación termina cuando las células se detienen en un órgano distante al origen. Se ha demostrado que las células tumorales tienen preferencias por los órganos de destino, pero aún no se conoce si son debidas a un proceso pasivo por el tamaño del capilar o a un proceso activo debido a interacciones con marcadores moleculares.

(5) Extravasación

La extravasación tiene lugar cuando las CTCs cruzan el vaso hacia el parénquima del tejido de destino. El lugar en el que se produce puede verse influenciado por características físicas que facilitan (vg.: los capilares sinusoides), o dificultan (vg.: la barrera hematoencefálica) la extravasación. Por otra parte, el tumor primario es capaz de secretar factores que perturban el microambiente distante e inducen la hiperpermeabilidad vascular, por ejemplo, la proteína angiopoietina-4 (Angptl4).

(6) Supervivencia en este microambiente. Y (7) Proliferación y formación de metástasis detectables clínicamente

La supervivencia en el órgano de llegada para formar micrometástasis no está asegurada porque pueden existir diferencias entre el microambiente del tumor primario y el lugar al que llegan las células cancerosas. Se propone como solución el modelo de *nicho premetastásico*, según el cual las células tumorales despliegan complejos mecanismos para modificar el microambiente ajeno y facilitar la supervivencia inicial en esta localización ectópica. La mayor parte de estas células diseminadas pueden permanecer en un estado de aparente dormancia, sin ganancia o pérdida neta en el número total de células. La capacidad de las células para escapar de este estado latente y volver a ser proliferativas puede depender del entorno (por ejemplo, cuando éste resulta más favorable). Alternativamente las células pueden proliferar continuamente sin que se produzca un incremento neto en el número de células por el contrabalance que ejerce la alta tasa apoptótica.

La idea de que las células diseminadas encuentran obstáculos significativos cuando intentan reactivar su maquinaria de crecimiento no es un concepto reciente. Hace más de 120 años, Stephen Paget postuló su *hipótesis de "suelo y semilla"* para el crecimiento metastásico. Según esta hipótesis, la metástasis es sólo detectable en ciertos órganos distantes ("suelo"), en función del lugar de origen de las células diseminadas ("semillas"). Por ejemplo, las células de melanoma metastatizan a injertos subcutáneos de tejido de pulmón, pero no lo hacen en un injerto de las mismas condiciones que provenga de tejido renal.

Se han descrito algunos genes que favorecen la metástasis porque compensan incompatibilidades entre la célula y el órgano que las recibe. Para conseguir una colonización exitosa, las células deben poseer una alta capacidad autorrenovadora. Esta cualidad se reserva para las células iniciadoras de tumores, por lo que deben incluirse entre las células diseminadas para que pueda concluir la cascada metastásica. La formación de metástasis macroscópica por el crecimiento de las células diseminadas representa el punto final del proceso.

Consideraciones finales

Como se puede deducir con la lectura previa, la metástasis es un proceso complejo y por tanto altamente ineficiente. Se ha estimado que menos del 0'01% de las células que entran al sistema circulatorio desarrollan finalmente metástasis macroscópica. La supervivencia celular en el parénquima del tejido de destino es el paso limitante del proceso, puesto que menos del 3% de las células extravasadas sobreviven para formar micrometástasis.

La aparición de los precursores de metástasis se puede abordar con la perspectiva darwiniana de selección natural. Una mutación genética o epigenética se selecciona porque confiere ventajas proliferativas o de supervivencia, y se expande al resto de la población celular. Sin embargo, esta visión no resuelve el problema de que la selección en el lugar del tumor primario no tiene por qué beneficiar a la célula en el lugar de formación de la metástasis. La respuesta a esta objeción puede resultar obvia: ciertos cambios moleculares confieren habilidades que mejoran la proliferación y supervivencia celular tanto en el lugar de

origen como en el de destino. Se han postulado distintos modelos que pueden explicar el origen de las células metastásicas: (1) Mutaciones en los genes que mejoran la proliferación (*genes iniciadores de metástasis*) y la supervivencia (*genes de progresión de metástasis*). Más desconcertante es la expresión de *genes de virulencia de metástasis*, que afectan a la colonización metastásica pero no a la evolución del tumor primario. (2) En el tumor primario las células son objeto de cambios moleculares que les permiten diseminarse por órganos distantes, pero aún necesitan cambios adicionales que les permitan colonizar estos órganos. (3) Mutaciones aleatorias acumuladas de manera estocástica desde que comienza a formarse el tumor primario. (4) Las células metastásicas pueden crecer en el tumor primario si se reinfiltran, un proceso conocido como *autoregeneración tumoral*. (5) Las células epiteliales con escasas mutaciones inician la diseminación y adquieren mutaciones en los genes de virulencia metastásicos cuando llegan al lugar de metástasis. En este caso la acumulación de mutaciones es un proceso paralelo a la diseminación celular, característica que lo distingue del modelo número tres.

Debido a la alta implicación de la metástasis en la mortalidad asociada al cáncer, se considera necesario el hallazgo de biomarcadores pronósticos y nuevas dianas terapéuticas. Se han identificado algunos biomarcadores cuyos niveles en tumores primarios de mama se asocian con una alta reincidencia de metástasis.

Es conveniente diagnosticar la posibilidad de desarrollar metástasis para poder aplicar el tratamiento adecuado. En el caso de los tumores de mama la mayoría de las mujeres diagnosticadas tienen una baja probabilidad de desarrollar metástasis; sin embargo, estas mujeres son tratadas tan agresivamente como aquellas que tienen un pronóstico verdaderamente grave. Por lo tanto, la detección de marcadores metastásicos podría para determinar los casos en los que fuera necesario un tratamiento anticancerígeno más agresivo; y evitar así este tratamiento en aquellos pacientes que no tuvieran riesgo de sufrir metástasis.

Con este objetivo se han estudiado distintas moléculas que se han señalado como posibles marcadores metastásicos. Por ejemplo, los niveles de algunos miRNAs se han relacionado con la metástasis en pacientes de carcinoma, por lo que pueden considerarse biomarcadores pronósticos. Como alternativa se han desarrollado instrumentos que detectan la cantidad de CTCs, usada como parámetro pronóstico.

En cuanto al tratamiento del cáncer, hay distintas estrategias que se pueden abordar desde el punto de vista médico en función de la etapa que modifiquen los fármacos. Los agentes terapéuticos deben ser capaces de dificultar la proliferación y supervivencia de las células diseminadas en lugar de intentar simplemente que estas células no se escapen desde el tumor primario. Desafortunadamente el evento inicial de diseminación se considera la diana de la mayor parte de los agentes terapéuticos conocidos. Por lo tanto, se han desarrollado terapias que destruyen el tumor primario pero tienen sólo actividad limitada frente a la metástasis.

Uno de los compuestos que consiguen dificultar la supervivencia de las células extravasadas desde el tumor de mama es el *dasatinib*, un inhibidor del gen Src. Una estrategia diferente para combatir la metástasis es focalizar los efectos de la terapia en el órgano de destino. Por ejemplo, algunos compuestos previenen la degradación del hueso mediada por osteoclastos, un evento que contribuye a la colonización del hueso por parte de las células tumorales.

Como alternativa, se han considerado posibles dianas terapéuticas las células endoteliales que vascularizan el nódulo metastásico en crecimiento. Los compuestos que cumplen esta función se denominan anti-angiogénicos.

La enfermedad de cáncer aumenta su prevalencia en personas de edad avanzada porque está relacionada con el envejecimiento celular y los daños acumulados en el mecanismo regulador de la proliferación. Sin embargo, puede aparecer en personas jóvenes por mutaciones heredadas, mutaciones *de novo* o factores ambientales que favorecen su desarrollo. Se están produciendo avances considerables en la lucha contra el cáncer gracias a los estudios de numerosos grupos de investigación. A pesar de ello, la metástasis es un paso crucial en la progresión tumoral que dificulta el tratamiento por su carácter sistémico. Por esta razón, una gran parte de los esfuerzos investigadores se centran en la búsqueda de compuestos anti-metastásicos que puedan ser agentes terapéuticos en el futuro.

Lecturas recomendadas para saber más:

- Bergers G, Javaherian K, Lo KM, et al. (1999). Effects of angiogenesis inhibitors on multistage carcinogenesis in mice. *Science* 284: 808-812.
- Hanahan D, Weinberg RA (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144: 646-674.
- Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM et al (2005) Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature* 436: 518-524.
- Valastyan S, Weinberg RA (2011). Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell* 147: 275-292.