

La biología de las células durmientes durante el proceso metastásico

José Javier Bravo-Cordero.

¹ Department of Medicine, Division of Hematology and Oncology, The Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, NY, USA

La metástasis es la fase final en los pacientes con cáncer, para la que no hay tratamientos efectivos en estos momentos. Una de las principales causas para obtener terapias efectivas es la complejidad de este proceso en el cual, la célula tumoral ha de transitar por diferentes estados celulares y órganos, adaptando su fisiología a los diferentes entornos en lo que se aloja.

En el caso del cáncer de mama, el proceso de diseminación tumoral empieza mucho antes que el tumor sea palpable o detectable mediante técnicas de imagen. Este proceso es denominado diseminación temprana y permite a algunas células tumorales abandonar el tejido mamario, entrar en la circulación sanguínea y colonizar otros órganos. Para poder atravesar el tejido mamario, estas células tumorales tienen que degradar la matriz extracelular, el componente acelular del tejido, así como intravasarse dentro de los vasos sanguíneos para finalmente extravasarse en otros órganos. Este proceso de degradación de matriz extracelular está regulado por unas estructuras celulares denominadas invadopodia.

Una vez las células tumorales son capaces de colonizar otros órganos se activa un proceso molecular que se denomina latencia tumoral. Durante este proceso las células entran en un estado de quiescencia en el que no proliferan, lo cual les permite evadir la respuesta del sistema inmune y ser eliminadas.

La latencia es un mecanismo evolutivo que permite a otros organismos como los gusanos o las semillas de las plantas entrar en un estado de crecimiento pausado, cuando las condiciones ambientales son desfavorables.

Cuando las condiciones mejoran, se restablece el crecimiento. Los trabajos realizados en la planta *Arabidopsis* demostraron que la latencia está controlada por la luz, la temperatura, así como por factores genéticos. Estos estudios en plantas demuestran que tanto factores extrínsecos como intrínsecos pueden regular el proceso de latencia. Existen algunos paralelismos entre la latencia de las semillas y la latencia de las células tumorales. Las células tumorales también pueden entrar en un período de latencia cuando colonizan otros órganos, desacelerando su crecimiento y permaneciendo en un estado no proliferativo para superar condiciones desfavorables hasta que mejores condiciones favorezcan su despertar y crecimiento metastásico. Este período de latencia tumoral está regulado por varios factores extrínsecos como la matriz extracelular e intrínsecos como genes que se activan para permitir la entrada en quiescencia y la supervivencia.

Rupert A. Willis en su obra fundamental *"The Spread of Tumours in the Human Body"* utilizó el término latencia por primera vez para referirse a las células que se diseminan pero que paran su crecimiento al llegar a otros órganos. Posteriormente, en 1954, Hadfield publicó un artículo titulado: *"The dormant cancer cell"* en el que se refería a las células tumorales latentes como "células malignas que, aunque permanecen vivas en los tejidos durante períodos relativamente largos, no muestran evidencia de multiplicación durante este tiempo, pero conservan toda su capacidad de multiplicarse". El artículo de Hadfield estimuló una serie de correspondencias con otros investigadores en el *British Medical Journal*. En uno de ellos, Worral afirmaba que "los factores

responsables de la latencia de las células cancerosas in situ, así como de la restricción del crecimiento de las células normales, deben, por tanto, buscarse en el organismo en su conjunto”. estableciendo la relevancia del microambiente del tejido como regulador de la latencia. Los trabajos de los años 50 y 60 mostraron las primeras evidencias clínicas de tumores latentes en humanos. Los primeros estudios clínicos describieron tiempos de remisión prolongados después de la cirugía en tumores primarios de mama, lo que sugería que se había producido una latencia en estos tumores. También en autopsias de individuos aparentemente sanos se descubrieron pequeños tumores en la próstata, la tiroides y el cerebro, revelando células que no se desarrollaron en tumores más grandes posiblemente entrando en algún tipo de pausa que restringió su crecimiento en estos pacientes.

El trabajo de múltiples laboratorios ha contribuido a definir las características de la latencia tumoral, dónde residen las células durmientes en los tejidos y qué contribuye a su despertar. Cuando definimos la latencia tumoral, debemos hacer una distinción entre dos tipos de latencia:

1) La latencia de la masa tumoral, en la que el crecimiento metastásico se suprime mediante un equilibrio de proliferación y apoptosis. Este concepto fue propuesto por primera vez en los años 70 por Judah Folkman. Este equilibrio se puede lograr mediante latencia angiogénica o inmunovigilancia. La latencia angiogénica se refiere a una respuesta angiogénica alterada que mantiene constante la masa tumoral equilibrando proliferación y apoptosis. En este caso, la latencia se atribuye principalmente a la falta de oxígeno y de nutrientes. Los estudios han demostrado que las células tumorales necesitan sufrir un “cambio angiogénico” para poder romper con este régimen de latencia. Este cambio puede estar mediado por factores intrínsecos del tumor o por factores secretados por las células del estroma asociadas al tumor. Este concepto, a su vez, ha llevado al desarrollo y uso de varios fármacos antiangiogénicos para el tratamiento de tumores. Por otro lado, durante la latencia mediada por el sistema inmunológico, las células T efectoras, CD8+ y CD4+, median su efecto a través de la señalización de IFN γ y TNF α manteniendo las células tumorales en un estado de latencia. Además de esta respuesta inmune citotóxica que mantiene la masa tumoral en equilibrio, también se sabe que estas células T CD8+/CD4+ liberan quimiocinas antiangiogénicas como CXCL9/10 que regulan negativamente la angiogénesis e inducen la latencia del tumor.

2) La latencia celular se define como una detención reversible del crecimiento (arresto en la fase G0/G1 del ciclo celular) de las células tumorales diseminadas en órganos metastáticos. Se refiere tanto a células solitarias como a grupos de 10 a 20 células. En esta situación, las células cancerosas alcanzan la latencia al sufrir una detención prolongada del crecimiento sin un aumento de la muerte celular.

Determinar dónde residen las células tumorales durmientes es un aspecto importante para comprender su comportamiento en los tejidos metastáticos. El concepto de nicho (del francés, *nicher*) fue utilizado por primera vez por Schofield en 1978 como hipótesis para definir la inmortalidad de las células madre y la importancia de su asociación con otras células para determinar su comportamiento. En este sentido clásico, el nicho regula la población madre de un tejido, su maduración y su proliferación.

Un nicho latente se puede definir como un espacio físico en el que residen las células durmientes. Los componentes de este nicho contribuyen a mantener el estado de inactividad de las células tumorales. Dentro del nicho hay dos componentes: 1) un componente celular que incluye células residentes en el tejido que establecen contacto con células durmientes y 2) un componente acelular, la matriz extracelular. El conjunto de proteínas de la matriz extracelular juega un papel importante en el mantenimiento del nicho latente.

El trabajo reciente de nuestro grupo, utilizando modelos de cáncer de cabeza cuello y de mama, identificó el colágeno tipo III como un componente importante de la matriz extracelular de las células latentes. En este estudio, se demostró que las células inactivas establecen un nicho rico en colágeno tipo III que mantiene la inactividad de estas células a través de la vía de señalización DDR1/Stat1. En este trabajo los autores mostraron que el incremento del colágeno III en el entorno de células metastáticas podía inducir la latencia tumoral. Otros estudios en el campo han validado la importancia del colágeno tipo III como un nuevo regulador de la latencia, así como han identificado otros colágenos importantes para la latencia tumoral, como el colágeno XVII.

En resumen, el estudio la biología de la célula tumoral durmiente puede abrir nuevas vías para prevenir la metástasis, modificando por ejemplo el ambiente tumoral o diseñando nuevas estrategias terapéuticas que permitan eliminar estas células con terapias dirigidas a rutas de señalización clave para su supervivencia.