**CÁNCER Y SUSTRATO METASTÁSICO**

**Arvelo1, 2 Francisco, Sojo1 Felipe, Cotte2 Carlos.**

1Centro de Biociencias, Fundación Instituto de Estudios Avanzado-IDEA, Caracas 1015-A; Venezuela, Apartado 17606 2Laboratorio de Cultivo de Tejidos y Biología de Tumores, Instituto de Biología Experimental, Universidad Central de Venezuela, Apartado 47114, Caracas-Venezuela, 1041-A.

***Resumen*.**- El noventa por ciento de las muertes por cáncer ocurren como consecuencia de las metástasis, detectándose la**s** misma**s** en el sesenta por ciento de los pacientes en el momento de hacerse el diagnóstico. Esta realidad hace que las investigaciones sobre los mecanismos y procesos que originan y hacen posible las metástasis sean prioritarias, por lo que es necesario profundizar no solo sobre los mecanismos a nivel celular y molecular, sino también sobre los factores micro y macro ambientales, considerados siempre en un segundo plano. Esto último ha llevado a revisar la vieja teoría que considera que las metástasis dependen de las interacciones entre las *células cancerosas* sean vistas como “s*emillas*” y el *sustrato* como el “*suelo*” de los órganos blanco. A un siglo de postularse esta hipótesis, la especificidad tisular observada en la colonización metastásica se comienza a ver como válida. Hoy se sabe que el potencial de una célula tumoral a la metástasis depende de las múltiples interacciones reciprocas entre el tumor primario y el ambiente en los sitios distantes, determinantes en la progresión tumoral. Estos estudios están permitiendo desarrollar tratamientos con enfoques terapéuticos eficaces, siempre considerando que algunos tipos de tumores metatizan frecuentemente a órganos blancos tales como hueso, pulmón, cerebro e hígado. El objetivo de esta revisión es describir las interacciones tanto a nivel celular y molecular como del ambiente tumoral en los órganos blanco, todo mediado por complejos mecanismos que hacen posible el desarrollo de las metástasis.

***Palabras Claves****:* Cáncer, metástasis, microambiente tumoral, progresión tumoral, tropismo, exosomas, micrometástasis.

***Introducción.***

De acuerdo al paradigma genético del cáncer, los tumores derivan de una sola célula normal que mediante múltiples mutaciones cambia su [genotipo](http://es.wikipedia.org/wiki/Genotipo) transformándose en un [fenotipo](http://es.wikipedia.org/wiki/Fenotipo) maligno (1). Este proceso ocurre en un tiempo muy variable, originando un clon de células que en un período largo de crecimiento, de meses, años o décadas, forma un tumor primario (2). Hoy se acepta que la mutación, lainiciación y la transformación maligna solo pueden ocurrir en las células progenitoras llamadas *células madre* o *stem cells* (3). Si esto es así, ello revela que las mutaciones en lascélulas somáticas no producen cáncer, ya que las células al diferenciarse y maduras cumplen su función y cierran su ciclo muriendo por la apoptosis, teniendo una vida media corta. En cuanto a la agresividad y el poder metastásico del tumor, ello va a depender de la etapa de maduración en que se produce la mutación de la célula madre. Los tumores derivados de una célula madre con maduración precoz tendrán un fenotipo más heterogéneo y metatizarán rápidamente, mientras que los tumores derivados de células en etapas más tardías serán de fenotipo más homogéneo y menos metastizantes (4). En las neoplasias malignas, al estar constituidas por poblaciones celulares con un rango amplio de heterogeneidad biológica, destacan las propiedades de la superficie celular, la antigenicidad, la inmunogenicidad, el índice proliferativo y la sensibilidad a los agentes antitumorales. A ello se suma la expresión de características fenotípicas, todo lo cual hace posible la invasión de otros tejidos.

La cascada metastásica se inicia en el tumor primario mediante la invasión local que se caracteriza por la presión mecánica ejercida por el tejido proliferativo tumoral**,** la acción de enzimas proteolíticos que reducen la organización molecular de las barreras, disminuyendo así la resistencia a la invasión **y** por la capacidad de desplazamiento expresada por las células metastásicas (5). Durante este proceso dinámico se produce una selección evolutiva darwiniana que hace que las células vayan adquiriendo cambios en su material genético, lo que les proporciona una ventaja, ya que con el tiempo van siendo seleccionadas y se hacen más numerosas en el tumor. La inestabilidad genética las caracteriza y las lleva a adquirir capacidad invasiva y metastásica (6). La evolución y desarrollo de las metástasis, consecuencia de la diseminación y establecimiento de las células tumorales en órganos distantes, son determinantes no solo para el pronóstico y la expectativa de vida del paciente, sino que también determina clínicamente el final de la historia natural de la mayor parte de los tumores (7,8). De aquí la importancia y trascendencia de las investigaciones que actualmente se hacen a nivel celular y molecular, más aquellas que tienen ver con el ambiente celular, tisular, orgánico y ambiental. Todos aspectos fundamentales para poder entender al cáncer y de encontrar tratamientos mejores y más efectivos. .

***I.-* Diseminación metastásica**

*Diseminación de las células tumorales.-* Los tumores malignos se diseminan a través del sistema sanguíneo y linfático mediante la intravasación de las células tumorales. Ésta es facilitada por la angiogénesis, proceso que origina la formación de una microcirculación de vasos neo-formados que presentan un endotelio fenestrado, uniones intercelulares inestables, membrana basal discontinua o en algunos casos ausente (9). La progresión tumoral requiere que simultánea a la invasión ocurra un incremento de la vascularización que aporte nutrientes y factores necesarios para el crecimiento de las células tumorales. La neo-vascularización es un fenómeno temprano en la progresión tumoral que se puede detectar en una fase tan incipiente como la del carcinomas “*in situ*” (10). La proliferación de las células endoteliales y la formación de vasos son estimuladas por las células neoplásicas a través de diversos factores, siendo uno de los más conocidos es el *factor de crecimiento de endotelio vascular* o VEGF*,* pero también la IL-8 o el TNF-α. Por otra parte, las células endoteliales producen factores de crecimiento como el FGF, que a su vez promueve el crecimiento de las células tumorales (11).

Una vez que las células tumorales penetran en los vasos pueden alcanzar órganos distantes y allí proliferar. Aun cuando millones de células se pueden separar y migrar de un tumor, el proceso de metástasis es muy ineficiente porque solo una pequeña fracción de las células logra sobrevivir y formar un nuevo tumor. Este fenómeno paradójico de supervivencia no es ajeno en la naturaleza, ya que todas las especies usan un gran número de organismos o partes especializadas para sobrevivir. En el cáncer, el enorme número de células que migran del tumor primario asegura que algunas de ellas tengan la posibilidad de sobrevivir para formar nuevos tumores, lo cual es tan efectivo que hace que la causa principal de las muertes por esta patología sean las metástasis. Las células que migran pueden morir: a) debido a que las células normalmente se encuentran asociadas con otras células o con el medio ambiente que las rodea. Al desprenderse puede morir por un tipo de apoptosis conocido como *anoikis*; b) por el tamaño de las células tumorales, mayor al de las células de la sangre; c) por la alteración del citoesqueleto en las células tumorales; d) por la acción de los mecanismos inmunológico (12). Por otra parte cada vez se demuestra más la importancia de los mecanismos epigenéticos, que le dan más valor al entorno de las células y del medio extracelular en la progresión tumoral (9). Por ello uno de los eventos distintivos y cruciales para la progresión tumoral y la malignidad del cáncer es la *angiogénesis,* (13).

*Adhesividad entre la célula normal y tumoral.-* Se ha estudiado la existencia de una adhesión específica entre las células tumorales y el endotelio micro-vascular en el órgano diana. Esto ocurre mediante moléculas de reconocimiento específicas localizadas en la superficie de ambos tipos celulares determinando la localización particular de la metástasis. Los datos indican que ciertas características específicas de las células tumorales circulantes y de los endotelios, mas los órganos diana y el microambiente de cada órgano, estan implicados en la localización de los focos tumorales secundarios (14, 15,16). Las células tumorales extravasadas que se encuentran en estrecho contacto con los vasos sanguíneos son las que específicamente son capaces de formar metástasis. A esto se suman los factores solubles secretados por los tumores que aumentan la formación de focos tumorales a través de la activación endotelial, localizada de FAK y de E-selectina, lo que favorece la adherencia de las células tumorales al endotelio (17). Por otra parte, la activación del endotelio por IL-1α, IL-1β o TNF-α conduce a la expresión de E-selectina y P-selectina, así como de VCAM-1 e ICAM-1 en las superficies de las células endoteliales. La unión de estas moléculas a sus ligandos sobre las células tumorales puede promover el contacto y la adhesión de ellas a las células endoteliales (18). Las células malignas, cuyo blanco metastásico son los pulmones, expresan altos niveles de factores Angptl4 y VEGF-A, que impiden las uniones célula-célula endotelial y facilitan la extravasación (19) . Las moléculasEREG, COX2, MMP1 y MMP2 también promueven la extravasación y la metástasis (20). La extravasión también puede ocurrir a partir de la interacción entre las células tumorales y las plaquetas, en las cuales el TGF-ß activa la vía TGF / Smad y NF-kB en las células cancerosas, que induce la transición epitelio-mesénquima en las células tumorales, estimulando la extravasión (21). Los monocitos/macrófagos reclutados por las células tumorales favorecen el establecimiento de las células tumorales del cáncer de mama metastásicas en el pulmón (22).

Los macrófagos asociados a la metástasis F4 / 80 +, CD11b + y Gr1 secretan VEGF-A la cual promueve la extravasación y el establecimiento y crecimiento de las células del tumor, posiblemente a través del aumento de la permeabilidad endotelial (23). Por otra parte, los factores solubles secretados por los tumores primarios inducen el reclutamiento de las células derivadas de la médula ósea o BMDCs, como lo son las células mieloides inmaduras, neutrófilos, monocitos,etc., que ocurre en las áreas específicas del órgano lejano para formar el *nicho premetastásico,* que asegura la supervivencia y crecimiento de las células tumorales (24,25,26).

*Patrón de distribución metastásico no aleatorio.-*Se ha tratado de explicar la selectividad de la metástasis por parte de las células tumorales a través de las siguientes vías:

1. *La mecanicista*, que está determinada por la posición hemodinámica relativa de cada órgano respecto a aquel que alberga el tumor primario. Esta hipótesis sostiene que las células tumorales siguen la ruta de drenaje circulatorio y/o linfático, y se detiene de forma no específica en el primer órgano que se encuentra en su recorrido. Por consiguiente, será el lugar donde se encontrarán el mayor número de metástasis. Esta hipótesis está apoyada por factores anatómicos y mecánicos que son importantes en la determinación de los patrones metastásicos de varios tipos de tumores. Por ejemplo, en los tumores gastrointestinales comienza como un tumor localizado en la mucosa del tubo digestivo, que va creciendo e invadiendo posteriormente las capas más profundas hasta alcanzar la serosa. Cuando el tumor traspasa la pared del intestino puede invadir cualquier órgano dentro del abdomen o fuera del mismo.
2. *La diseminación linfática*, la cual ocurre al alcanzar las células la red de vasos linfáticos que rodean al colon que permiten el drenaje de la linfa a múltiples regiones ganglionares. La diseminación por esta vía se realiza de forma ordenada, afectando primero a los ganglios más próximos y posteriormente a los más alejados.