

Miguel Ángel Sarabia Sánchez, Eduardo Alvarado Ortiz y Martha Robles Flores

Metástasis: células cancerosas que no respetan fronteras

La metástasis es la principal causa de muerte por cáncer e implica la salida de las células cancerosas del lugar de origen para colonizar otros sitios del cuerpo. Los investigadores buscamos entender cómo sucede esto, para así afrontar este reto. Conozcamos algunos de los hallazgos científicos que pueden ayudar a descifrar este fenómeno.

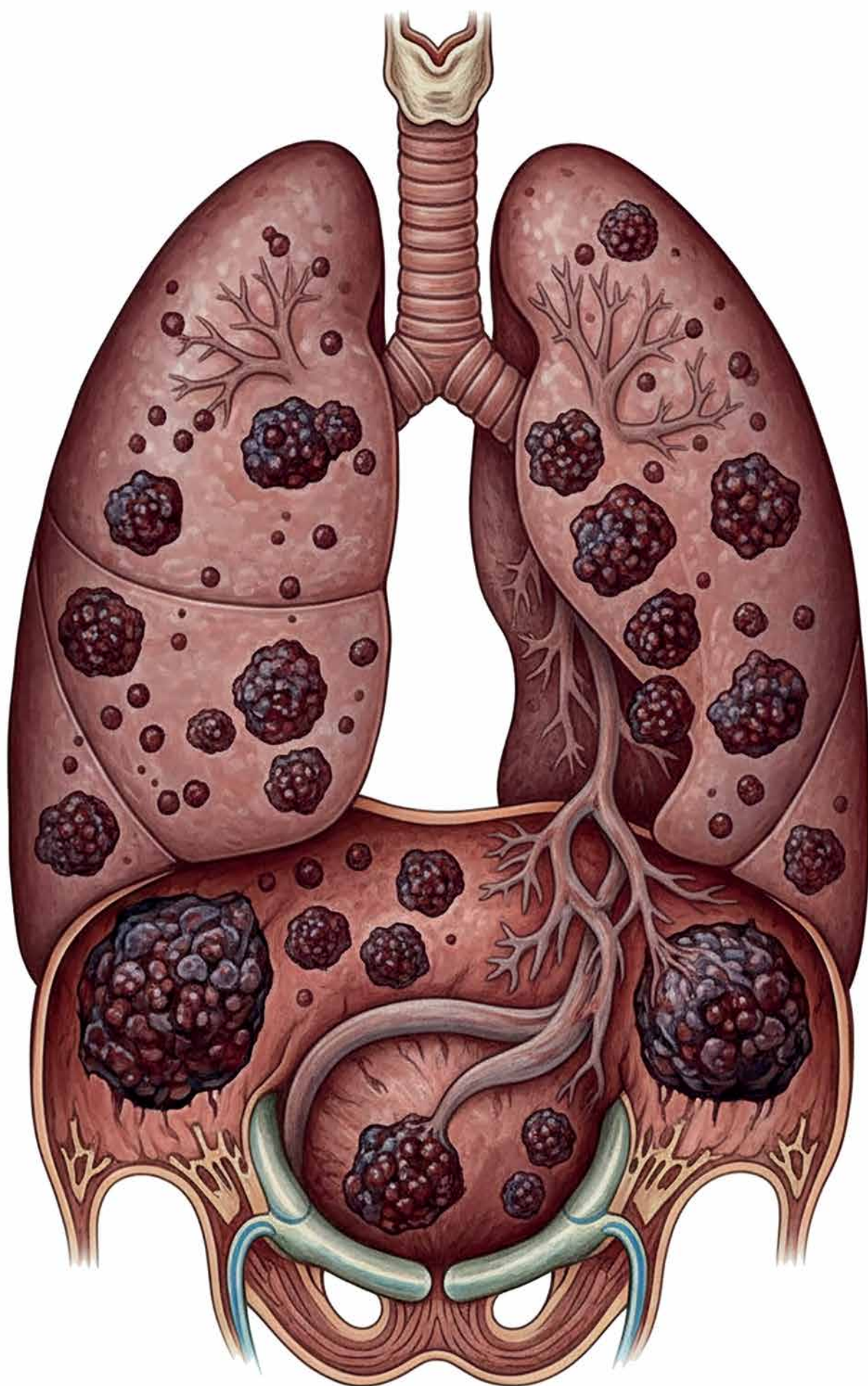
Introducción

Nuestro cuerpo es un terreno fértil en el que células cancerosas pueden potencialmente surgir y crecer. Al progresar la enfermedad, algunas células cancerosas logran alejarse del tejido inicial en que surgieron (tumor primario) y comienzan a invadir zonas cercanas al tumor. Incluso algunas células cancerosas pueden llegar a viajar más lejos, a través de los nódulos linfáticos o la sangre. A este viaje de las células cancerosas a lo largo del cuerpo para formar tumores en otros sitios se le da el nombre de *metástasis*.

Charles Darwin estableció que los organismos más aptos se adaptan al ambiente y así logran sobrevivir y reproducirse, un postulado que desafortunadamente también se aplica en el caso de una enfermedad como el cáncer. La progresión del cáncer —que en ocasiones incluye el viaje de las células cancerosas con la metástasis— dependerá del lugar en el que se localiza, al cual se le denomina **microambiente**. En este sentido, las células cancerosas deben enfrentar desafíos a los que algunas logran adaptarse y los superan, pero otras no. Esta selección toma tiempo y explica la asociación que existe entre la metástasis y un cáncer avanzado. De hecho, desde el enfoque terapéutico, es mayor el desafío en pacientes durante etapas tardías debido principalmente a la metástasis; pero, ¿por qué? Esta dispersión de las células cancerosas en el cuerpo es como un costal de semillas que se rompe en el campo. Se pueden recoger las semillas visibles a los ojos, pero, ¿qué ocurre con aquellas que pasan desapercibidas? Si la semilla que permanece cayó en tierra fértil, germinará y crecerá. De manera similar, las terapias convencionales buscan eliminar todas las células cancerosas, pero al dispersarse por el cuerpo, resulta difícil asegurar que no quedará ninguna semilla. Si las células cancerosas encuentran

Microambiente

Conjunto de células, moléculas y estructuras tridimensionales que forman un espacio dinámico de interacción.



Dormancia o quiescencia
Estado de inactividad prolongada y reversible en el ciclo de vida de la célula cancerosa, donde permanecen vivas, no senescentes, pero dejan de dividirse.

“tierra fértil”, permanecerán en **dormancia o quiescencia**, un proceso en el que las células permanecen vivas, inactivas y no se multiplican, hasta que, en un momento dado, reanudan nuevamente el crecimiento de un tumor. Este fenómeno explica la recaída de pacientes con cáncer en sitios anatómicos distintos adonde se originó, incluso varios años después.

■ **Un largo camino por recorrer**

■ La progresión de un tumor primario a metástasis no es espontánea. Las células cancerosas deben luchar contra las barreras que intentan eliminarlas o frenarlas, lo que las convierte en guerreras. Actualmente se reconoce que sólo una muy pequeña fracción de células cancerosas puede invadir sitios distantes. Desde la década de 1970, gracias al doctor Isaiah Fidler, sabemos que menos del 0.1 % de las células cancerosas que entran a la circulación están vivas, y aún menos de 0.01 % pueden sobrevivir y

hacer metástasis. Hablar de 0.01 % parece poco, casi insignificante; sin embargo, para un tumor formado por millones de células, representa miles y miles de células, que sí son muchas. Estas células cancerosas superan las constantes barreras físicas, nutricionales e inmunológicas que comúnmente actúan para evitar la progresión maligna. En la oncología actual esto parece obvio, pero tomó décadas comprobarlo.

Los científicos dividen esta larga travesía de la metástasis en distintas etapas, esquematizadas en la **Figura 1** y descritas en la **Tabla 1**.

Hay que tomar en cuenta que el sistema circulatorio es el principal camino por el cual una célula cancerosa viaja para llegar a sitios distantes. Actualmente se sabe que las células cancerosas liberan sustancias químicas que conducen a la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los ya existentes. A este fenómeno se le conoce como *angiogénesis* y, con esto, las células cancerosas aseguran dos procesos: la construcción de un camino por donde viajar

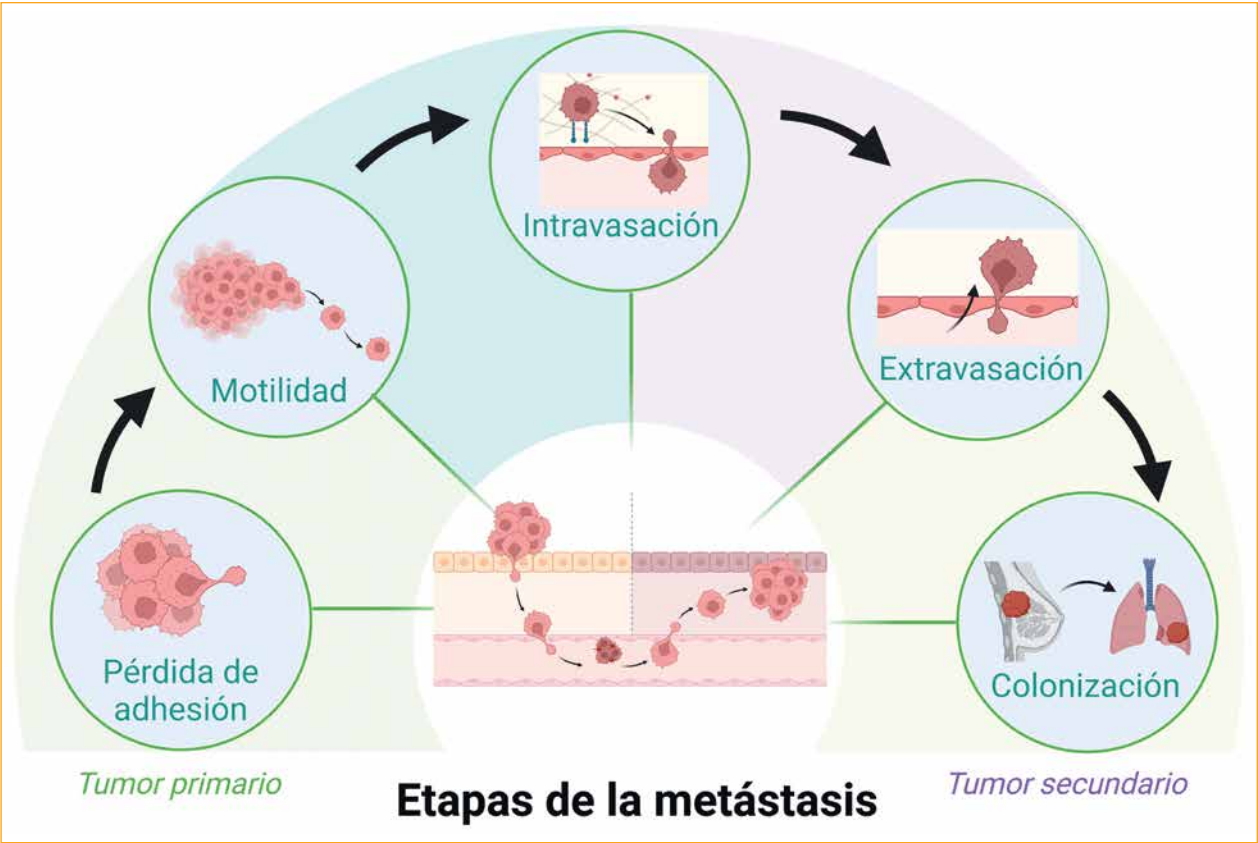


Figura 1. Etapas de la metástasis. Los pasos actualmente definidos para el desarrollo de metástasis incluyen la pérdida de adhesión celular, la adquisición de propiedades migratorias, el tránsito a los vasos sanguíneos (intravasación), la salida de los vasos sanguíneos (extravasación) y la colonización de sitios distantes.

Tabla 1. Metástasis, su travesía paso a paso.

Etapa	Características
Pérdida de adhesión	Cambios en el ADN afectan la adhesión entre las células que, al sumarse a la liberación de factores del microambiente, comprometen la interacción <i>célula-célula</i> .
Motilidad	Las células cancerosas incrementan su capacidad para desplazarse y, por tanto, de moverse a nuevos sitios anatómicos.
Intravasación	Las células cancerosas entran a la circulación. Una vez en circulación, deben sobrevivir a las condiciones adversas.
Extravasación	Las células cancerosas salen de la circulación porque logran unirse a los capilares sanguíneos y atraviesan gracias a la alta permeabilidad de estos capilares. Este proceso toma de 1-3 días.
Colonización	Una gran proporción de células cancerosas llega a nuevos sitios anatómicos, pero muy pocas conducen a la generación de un nuevo tumor. Sin embargo, aunque son escasas, permanecen y pueden estar inactivas por largos periodos de tiempo, en estado de quiescencia/dormancia, antes de formar un tumor nuevo, llamado tumor secundario.

a otros sitios y la disponibilidad de nutrientes y oxígeno para favorecer su supervivencia en los tejidos.

La mayoría de los estudios del cáncer se ha centrado en entender lo que sucede durante la generación de un tumor primario, pero sólo hasta años recientes se ha buscado comprender lo que sucede en la metástasis, y es aquí donde la investigación se ha vuelto fascinante y desafiante.

■ La unión hace la fuerza

■ Inicialmente, al conocer la metástasis, solía pensarse en una célula cancerosa única con capacidad de superar todas las adversidades; hoy se sabe, sin embargo, que no es así. Al considerar las barreras físicas, nutricionales e inmunológicas a las que las células cancerosas se enfrentan, ahora se reconoce que la unión hace la fuerza; en otras palabras, la metástasis resulta, en gran medida, gracias a la colaboración de diferentes tipos de células.

La migración colectiva permite que las funciones necesarias para lograr la metástasis sean distribuidas. Este proceso se facilita cuando un conjunto de células permanecen juntas mientras atraviesan un tejido o un órgano, donde delegan funciones específicas. Por lo tanto, nos damos cuenta de que el avance de las células cancerosas se da tanto de manera individual como grupal (**Figura 2**).

Sorprendentemente, las células cancerosas corrompen el microambiente, por lo que también viajan acompañadas de células no cancerosas que forman

parte de su tripulación, lo que les permite esconderse, beneficiarse y adaptarse. Para su llegada a un nuevo tejido, les permite incluso ser más eficientes en comparación con la llegada de una célula cancerosa metastásica única.

■ Dormancia: el caballo de Troya

■ En la mitología griega, la caída de la ciudad de Troya fue posible por un caballo gigante de madera ofrecido como aparente ofrenda a la diosa Atenea para bendecir su viaje. Dentro del caballo, sin embargo, se escondían los guerreros griegos con la intención de, una vez llegada la noche, infiltrarse. Así fue, salieron, derrotaron a los troyanos e invadieron la ciudad. Al igual que una guerra, una invasión satisfactoria de células cancerosas a sitios distantes requiere de las mejores células cancerosas guerreras. Una vez llegadas al sitio potencial de metástasis, su victoria dependerá de su capacidad de esperar, en una condición similar a un letargo o hibernación, a la que anteriormente hemos llamado dormancia/quiescencia.

Una vez invadido un tejido secundario, un riesgo para las células cancerosas es su potencial eliminación por el sistema inmune. Por ejemplo, aquellas células cancerosas que migran a lugares como el sistema nervioso o el pulmón –ambos sitios frecuentes de tumores secundarios– son eliminadas por diferentes formas de presión inmunológica. Esto porque existen “policías” celulares encargados de la protección

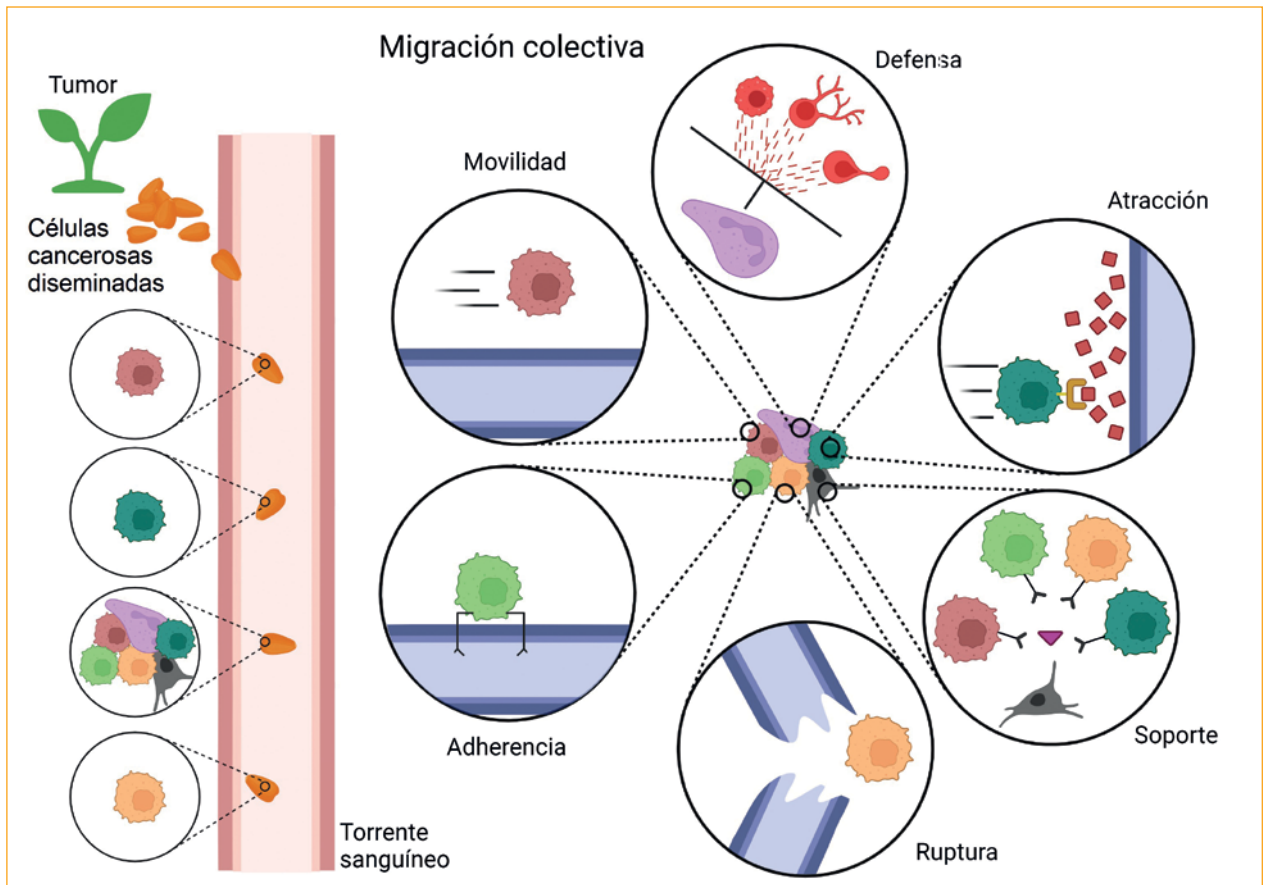


Figura 2. Migración colectiva. Las células cancerosas viajan individualmente o en conjunto. La formación de colectivos celulares muestra ser más eficiente, debido a la diversidad funcional que representan las células que los componen.

contra células cancerosas; de modo que las células inmunitarias reconocen y eliminan a estas células “dañadas”, semillas potenciales de la metástasis. Entre ellas se encuentran las células NK (*natural killers*, por sus siglas en inglés), los linfocitos T citotóxicos y los macrófagos. Gracias al uso de modelos animales, se ha podido comprobar que la eliminación de las células NK propicia el desarrollo de metástasis.

Por tal motivo, las células cancerosas se mantienen escondidas al detener su división celular mediante el proceso de quiescencia o dormancia, con el objetivo de evitar al sistema inmune. Esto, sumado a la falta de nutrientes requeridos por las células cancerosas, resultaría en una limitación importante para su desarrollo en el nuevo sitio. Un ejemplo ilustrativo lo tenemos en los osos pardos que hibernan en respuesta a condiciones ambientales hostiles. ¿Qué los hace despertar? Para los osos pardos la respuesta parece intuitiva: el ambiente y la disponibilidad de

alimentos permiten la salida de este estado de letargo. Tomando en cuenta que el sistema inmune es la principal barrera que evita el despertar de las células cancerosas “dormidas”, su despertar implica que las células inmunitarias se vean corrompidas, así como la presencia de factores que favorecen la reanudación de su crecimiento. Por ello, la entrada en dormancia/quiescencia no es un evento meramente pasivo una vez llegadas al nuevo sitio a colonizar, sino un estado obligado para un adecuado crecimiento de tumores en sitios distantes en el momento propicio (**Figura 3**).

Organotropismo: buscando tierra fértil

Durante la metástasis, una vez que las células cancerosas dejan atrás su tejido natal, el mundo del cuerpo humano se abre a las posibilidades de invasión. No obstante, sabemos que el destino no su-

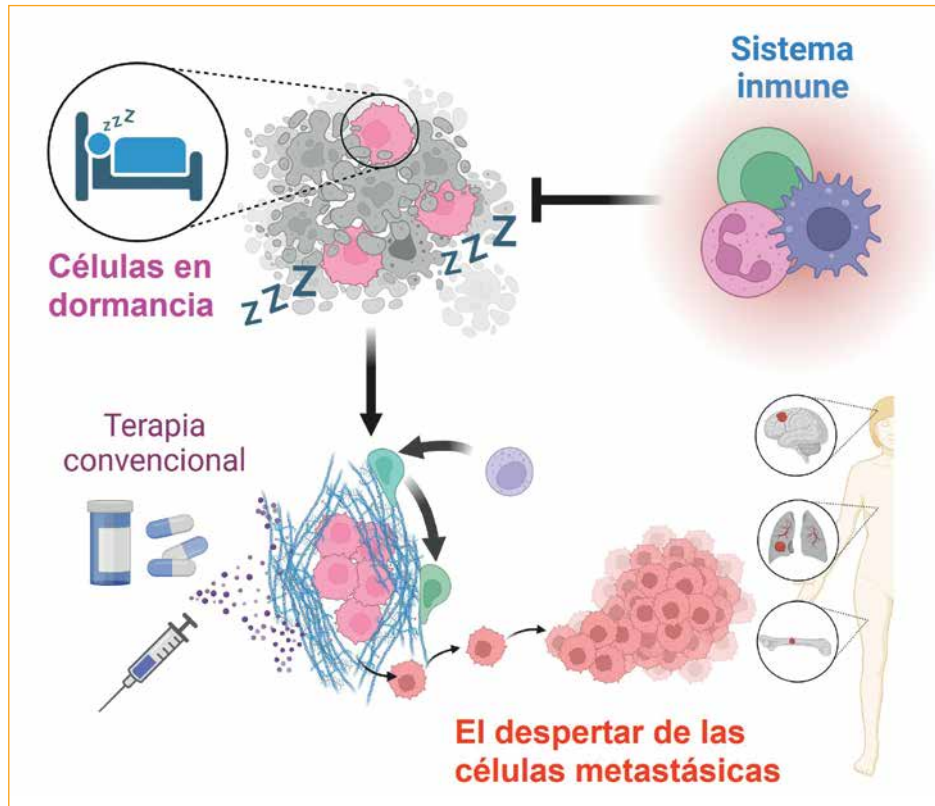


Figura 3. Mantenimiento de células dormantes. La llegada de células cancerosas a sitios distantes frecuentemente las hace blanco del sistema inmune; pero aquellas células que se mantienen “dormidas” evitan su erradicación y resultan, además, resistentes a la terapia convencional que generalmente va dirigida a eliminar a células en proliferación activa.

cede aleatoriamente, sino que existen componentes que darán una dirección al viaje que ahora emprenden las células cancerosas. A esto se le llama **organotropismo**, que puede entenderse como la atracción hacia un órgano específico, el cual requiere dos eventos. El primero es la llegada de las células cancerosas al nuevo órgano y el segundo es el microambiente del órgano que, en respuesta a esta llegada, favorece que las células cancerosas se mantengan, sobrevivan y proliferen o se multipliquen. La evidencia sugiere que incluso antes de la llegada de las células cancerosas al nuevo órgano, las células cancerosas liberan factores que pueden predisponer a un órgano para recibir células cancerosas metastásicas.

Las funciones de las células cancerosas dependen de la interacción con su entorno, y en su camino encontrarán órganos adecuados para quedarse, o inadecuados que las lleven a seguir su viaje. Si bien cada órgano ofrece un microambiente distinto, entre las mismas células cancerosas metastásicas hay carac-

terísticas diferentes que influyen en la elección del órgano. Por ejemplo, el pulmón es un sitio común de llegada, debido principalmente al ambiente rico en oxígeno y a una alta circulación sanguínea que existe en torno a él. Por lo tanto, el organotropismo consiste en una combinación casi única entre un órgano y las células cancerosas. Esto puede compararse con la siembra en el campo, donde el agricultor escoge una semilla adecuada y una tierra fértil para sembrar. Asimismo, las células cancerosas metastásicas representan diferentes semillas y los órganos sanos diferentes tierras fértiles que, en combinación, darán lugar a la formación de un nuevo tumor, fruto de la malignidad del cáncer (**Figura 4**).

Finalmente, hasta aquí se ha considerado el caso de la metástasis que ocurre en el paciente por primera vez —denominada metástasis primaria—, pero, ¿qué sucede si las células que llegan a un órgano distinto para formar un nuevo tumor abandonan ese sitio y viajan nuevamente? Lamentablemente esto también

Organotropismo
Capacidad de las células cancerosas de invadir sitios u órganos específicos.

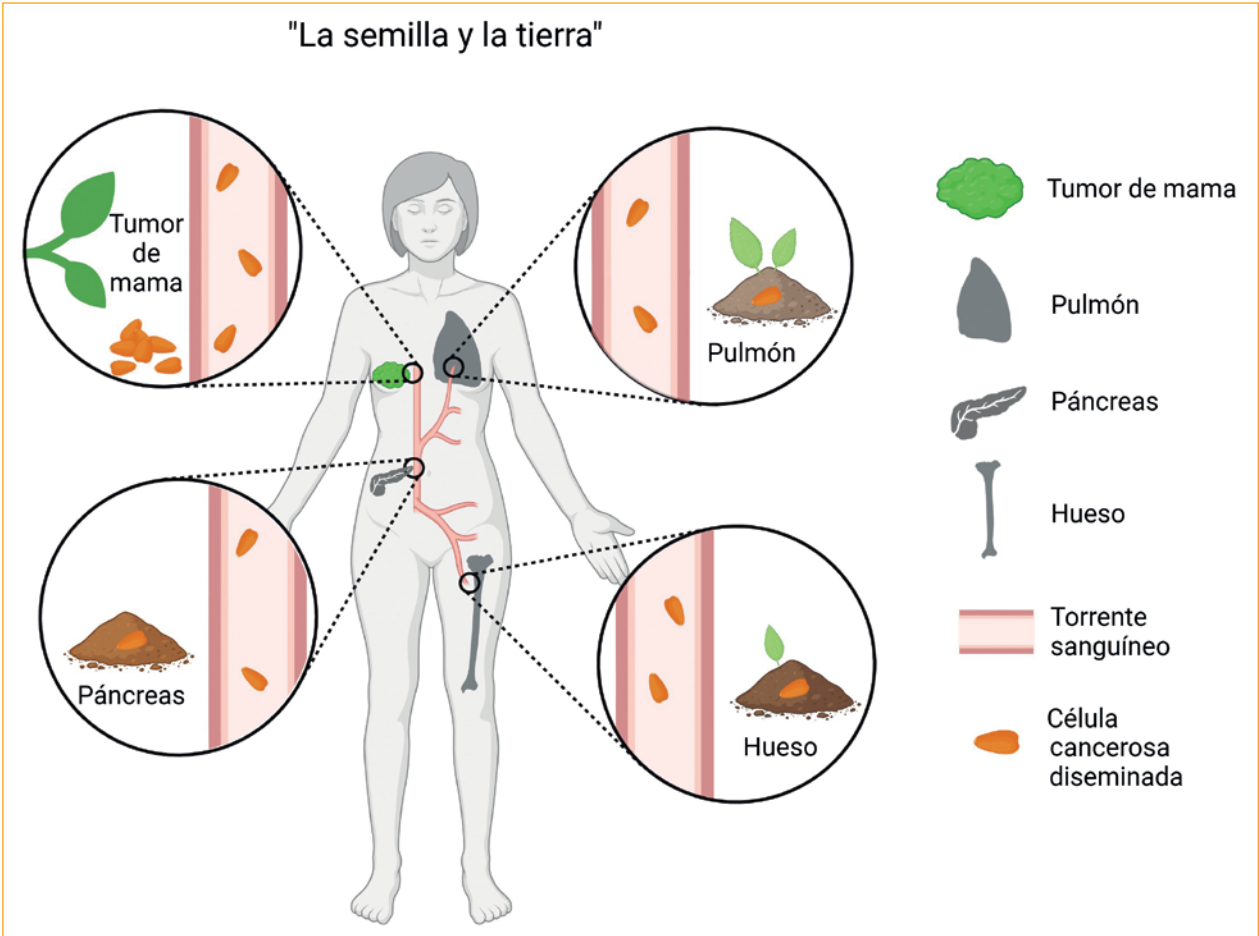


Figura 4. Organotropismo. La teoría de “la semilla y la tierra” es un modelo que explica cómo las células cancerosas metastásicas colonizan órganos específicos.

sucede, se le llama metástasis secundaria y tiene consecuencias peores, ya que, si en la metástasis primaria se necesitó de una combinación casi única entre la semilla y la tierra fértil, en la metástasis secundaria las células cancerosas ahora pueden crecer en tierras donde antes no podían.

■ Conclusión

Desde hace más de un siglo, la teoría de “la semilla y la tierra” ha sido el modelo que explica la metástasis, modelo en el que la semilla es la célula cancerosa que viaja y coloniza, mientras que la tierra es el órgano nuevo adonde llega. Bajo esta premisa,

Ciclo celular
Etapas por las que transita una célula para dividirse, base de la proliferación celular.

Recuadro 1.

En la homeostasis celular existe un control preciso de la proliferación (división celular), el **ciclo celular** y la muerte celular. El cáncer es generado por un conjunto de alteraciones genéticas en las células, producto de la exposición a agentes mutagénicos; es decir, aquello que ocasiona cambios en el ADN. Un conjunto de alteraciones en las células ocasiona que esta homeostasis se corrompa y dé lugar a la transformación celular y, eventualmente, al cáncer.

¿debemos buscar eliminar las semillas? Si tomamos en consideración que el cuerpo humano adulto se conforma de hasta 100 billones de células no cancerosas, la búsqueda de las células cancerosas metastásicas representaría encontrar una aguja en un pajar. Lo ideal sería encontrar la manera de poder detectar las células malignas en estado de dormancia/quiescencia y poder eliminarlas selectivamente para evitar la recurrencia del cáncer y, por tanto, también la metástasis.

La ciencia pone las cartas sobre la mesa, pero la metástasis insiste en mostrar un as bajo la manga. Actualmente, se reconoce que los descubrimientos en el área no acaban, que aún queda mucho por conocer, pero la investigación persiste en la búsqueda de aquel talón de Aquiles que permita eliminar la metástasis y mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

Miguel Ángel Sarabia Sánchez

Instituto Nacional de Cancerología.
mike_sarabia@hotmail.com

Eduardo Alvarado Ortiz

Facultad de Medicina, UNAM.
eduralv.o@gmail.com

Martha Robles Flores

Facultad de Medicina, UNAM.
rmartha@unam.mx

Lecturas recomendadas

- Aguirre-Alvarado, C. y M. A. Velasco-Velázquez (2017), "Células troncales en tumores sólidos", en M. A. Chávez-González, E. Flores-Figueroa, M. Lamas y J. Chimal-Monroy (eds.), *Células troncales. Biología y aplicaciones en biomedicina*, México, Porrúa-UNAM, pp. 15-38.
- Arvelo, F., F. Sojo y C. Cotte (2016), "Progresión tumoral y metástasis", *Ecancermedicalscience* [en línea], 10:617.
- Guerra-González, A., E. Silva, S. Montero, D. J. Rodríguez, R. Mansilla y J. M. Nieto (2020), "Metástasis: un hito para el conocimiento, un reto para la ciencia", *Revista Cubana de Medicina*, 59(1):1167. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-75232020000100006, consultado el 9 de febrero de 2026.