

# Origen y Biología del Cáncer

## Índice

### Módulo 1

<b>El origen del cáncer</b>	p1
<b>Presentación</b>	p1
<b>Objetivos</b>	p1
<b>01. Biomarcadores</b>	p2
<b>01.01 Biomarcadores pronósticos</b>	p2
<b>01.02 Biomarcadores predictivos</b>	p3
<b>02. El genoma del cáncer</b>	p5
<b>02.01 Genes en el cáncer</b>	p6
<b>02.02 Tipos de mutaciones</b>	p8
<b>02.03 Clasificación taxonómica del cáncer</b>	p13
<b>Bibliografía</b>	p15

## Módulo 2

### Oncogénesis y señalización celular

p16

<b>Presentación</b>	p16
<b>Objetivos</b>	p16
<b>Introducción</b>	p17
<b>01. Mantenimiento de la señalización proliferativa</b>	p18
<b>02. Pérdida de señales supresoras de crecimiento</b>	p19
<b>03. Resistencia a la muerte celular</b>	p19
<b>04. Activación de la inmortalidad replicativa</b>	p21
<b>05. Inducción de la angiogénesis</b>	p21
<b>06. Activación de la invasión y metástasis</b>	p22
<b>07. Inestabilidad genómica</b>	p22
<b>08. Inflamación promovida por el tumor</b>	p22
<b>09. Alteración del metabolismo energético</b>	p23
<b>10. Evasión del sistema inmune</b>	p23
<b>Bibliografía</b>	p24

## Módulo 3

### Microambiente tumoral y metástasis

p25

<b>Presentación</b>	p25
<b>Objetivos</b>	p25
<b>01. Poblaciones celulares del microambiente tumoral</b>	p26
<b>01.01 Células madre</b>	p27
<b>01.02 Células vasculares angiogénicas</b>	p27
<b>01.03 Células inmunes</b>	p28
<b>02. Proceso de invasión y metástasis</b>	p29
<b>02.01 Invasión</b>	p30
<b>02.02 Intravasación</b>	p30
<b>02.03 Transporte vascular</b>	p30
<b>02.04 Detención</b>	p31
<b>02.05 Extravasación</b>	p31
<b>02.06 Infiltración y colonización</b>	p31
<b>03. Angiogénesis tumoral</b>	p33
<b>03.01 Formación de vasos sanguíneos tumorales</b>	p33
<b>Bibliografía</b>	p35

## Módulo 4

### Vías de respuesta al daño del ADN

p36

<b>Presentación</b>	p36
<b>Objetivos</b>	p36
<b>Introducción</b>	p36
<b>01. Vías de respuesta al daño del ADN</b>	p37
<b>01.01 Reparación por escisión de nucleótidos</b>	p37
<b>01.02 Reparación por escisión de bases</b>	p38
<b>01.03 Reparación por apareamiento erróneo</b>	p38
<b>01.04 Recombinación homóloga (HRR-homologous recombination repair)</b>	p40
<b>01.05 Recombinación por extremos no homólogos (NEHJ – non-homologous end-joining)</b>	p41
<b>Bibliografía</b>	p43

## Módulo 5

### Inflamación y cáncer

p44

**Presentación** p44

**Objetivos** p44

**Introducción** p45

**01. El perfil antigenético para distinguir tumores de tejidos normales** p45

**02. Sellos inmunológicos del cáncer:  
Como evitar la destrucción inmunológica y la inflamación que promueve el tumor** p47

**02.01 Evitar la destrucción inmunológica** p47

**02.02 Inflamación en el microambiente tumoral** p47

**02.03 Linfocitos T reguladores y cáncer** p48

**02.04 Células mieloides inmaduras (iMCs)** p48

**02.05 Células dendríticas inmaduras (CDs)** p48

**02.06 Moléculas inhibidoras de la inmunidad del microambiente tumoral** p49

**02.07 Factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ )** p49

**02.08 Ligandos y receptores que reducen la inmunidad del tumor** p50

**02.09 Punto de control CTLA-4** p51

**02.10 Punto de control PD-1** p51

**02.11 Estrategias de modificación de linfocitos T mediante ingeniería genética** p52

**02.12 Vacunas** p53

**Bibliografía** p54

## Módulo 6

### Agentes infecciosos y cáncer

p55

<b>Presentación</b>	p55
<b>Objetivos</b>	p55
<b>Introducción</b>	p56
<b>01. Virus</b>	p57
<b>01.01 Virus de Epstein-Barr (VEB)</b>	p57
<b>01.02 Herpesvirus del Sarcoma de Kaposi</b>	p58
<b>01.03 Virus y hepatocarcinoma</b>	p58
<b>01.04 Virus del papiloma humano (VPH):</b>	p59
<b>02. Bacterias</b>	p61
<b>03. Parásitos</b>	p61
<b>04. Situación en España</b>	p62
<b>Bibliografía</b>	p63

## Módulo 7

### Factores ambientales

p64

<b>Presentación</b>	p64
<b>Objetivos</b>	p64
<b>Introducción</b>	p65
<b>01. Un poco de historia</b>	p65
<b>02. Criterios de causalidad</b>	p66
<b>03. Carcinógenos</b>	p67
<b>03.01 Dieta</b>	p69
<b>03.02 Tabaco</b>	p70
<b>04. Carcinogénesis</b>	p71
<b>05. Estrategias de prevención</b>	p72
<b>Bibliografía</b>	p73

# El origen del cáncer

## Presentación

Nuestra comprensión del origen del cáncer ha cambiado drásticamente en las últimas tres décadas, debido en gran parte a la revolución acontecida en el campo de la biología molecular. Las nuevas herramientas que han permitido interrogar el genoma completo, han hecho posible descubrir y comprender mejor la compleja maquinaria molecular que opera dentro de una célula, ya sea normal o tumoral.

En este módulo se revisan algunos de los conceptos fundamentales para sentar las bases del conocimiento de las bases genéticas del cáncer, como son los diferentes tipos de mutaciones que pueden acontecer durante el inicio y la progresión del cáncer.

## Objetivos

- Comprender el concepto de biomarcador, tanto pronóstico, como predictivo.
- Entender el cáncer como una enfermedad genética
- Conocer los principales genes implicados en el cáncer y los principales tipos de mutaciones que pueden acontecer en esta enfermedad.
- Comprender que los avances en la biología molecular nos están permitiendo re-clasificar los tumores en función de sus alteraciones genómicas (taxonomía del cáncer).

01.

# Biomarcadores

Los biomarcadores son aquellas características clínicas o moleculares que pueden medirse de una manera objetiva y reproducible para indicar una condición biológica, bien sea un proceso normal o patológico, así como la respuesta a una intervención terapéutica concreta. Los biomarcadores pueden clasificarse en:

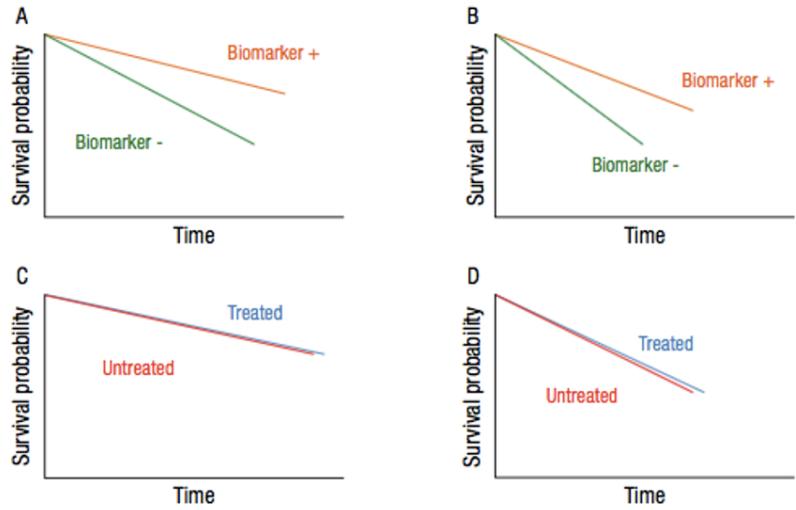
01.01

## Biomarcadores pronósticos

Identifican características moleculares o histopatológicas específicas del tumor que se asocian con el curso clínico de la enfermedad. Como ejemplo se puede citar la plataforma genómica Oncotype Dx® para establecer el riesgo de recidiva en cáncer de mama.

### Concepto clave

Identifican características moleculares o histopatológicas específicas del tumor que se asocian con el curso clínico de la enfermedad. Como ejemplo se puede citar la plataforma genómica Oncotype Dx® para establecer el riesgo de recidiva en cáncer de mama.



**Figura 1. Biomarcadores pronósticos:**

(A) en pacientes que reciben tratamiento activo, (B) en pacientes que no reciben tratamiento activo (placebo o tratamiento de soporte). (C) Pacientes que expresan y (D) pacientes que no expresan el biomarcador de interés. Se puede observar como la probabilidad de supervivencia está condicionada por la presencia del propio biomarcador, pero no se ve condicionada por el tratamiento administrado. Tomada de ESMO Handbook of Translational Research, 2nd edition, 2015.

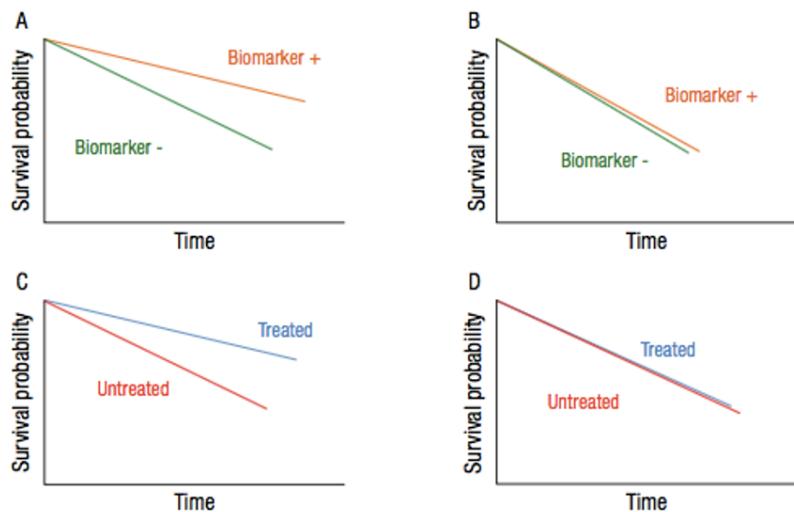
## 01.02

### Biomarcadores predictivos

Proporcionan información sobre la probabilidad de respuesta a una terapia particular. Un ejemplo de biomarcador predictivo en cáncer de mama es la sobre-expresión de la proteína HER2/neu, de la familia de receptores transmembrana EGFR, asociada a la respuesta a los diferentes agentes dirigidos contra esta proteína, como el trastuzumab, pertuzumab, lapatinib o trastuzumab-emtansina, entre otros. Cabe destacar que en algunos casos, un biomarcador puede ser pronóstico y predictivo al mismo tiempo, como es el caso de la ya mencionada proteína HER2/neu en cáncer de mama.

## Concepto clave

Para un biomarcador predictivo, la probabilidad de supervivencia está condicionada por el tratamiento recibido en aquellos pacientes que expresan el biomarcador de interés.



**Figura 2. Biomarcadores predictivos:**

(A) en pacientes que reciben tratamiento específico frente al biomarcador, (B) en pacientes que no reciben dicho tratamiento. (C) Pacientes que expresan, y (D) pacientes que no expresan el biomarcadores de interés. En este caso se puede observar como la administración de un tratamiento específico modifica la probabilidad de supervivencia de los pacientes.

*Tomada de ESMO Handbook of Translational Research, 2nd edition, 2015.*

Los biomarcadores pueden ser características clínicas (como el ECOG), análisis de laboratorio (como el PSA en el caso del cáncer de próstata) o alteraciones moleculares (como determinadas mutaciones genéticas). Por otra parte, los biomarcadores también pueden ser clasificados en base a otros parámetros, como, por ejemplo, su origen: histológicos, cuando provienen de tejido, o líquidos, cuando se originan en la sangre, el plasma u otros fluidos (estos últimos englobados en la denominada "biopsia líquida").

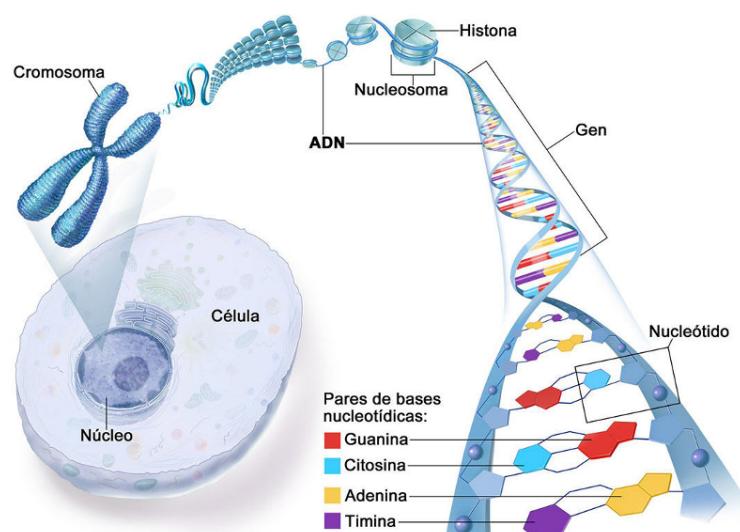
También podemos clasificar los biomarcadores en genómicos, proteómicos, transcriptómicos, etc, en función de si se analizan genes, proteínas o ARN, respectivamente.

Es importante destacar que cada biomarcador en desarrollo debe someterse a unos requisitos previos de validación analítica y clínica antes de poder ser utilizado en la práctica clínica de manera fiable.

02.

## El genoma del cáncer

El cáncer es, en esencia, una enfermedad genética; es decir, se debe principalmente a la acumulación de alteraciones moleculares en el genoma de las células.



**Figura 1. Estructura del ADN. Winslow. T. Recuperado de [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)**

T. Recuperado de [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)

En los últimos años, los avances en las técnicas de secuenciación del ADN han permitido conocer mejor el genoma humano, generando a su vez, una mejora sustancial en el conocimiento de esta enfermedad.

- Los mapas genómicos nos están permitiendo rediseñar la taxonomía de los tumores, pasando de una clasificación puramente histológica a una genómica. Como ejemplo, cabe destacar el cáncer de pulmón, en el cual ha habido una significativa evolución desde sus primeras clasificaciones puramente histológicas (adenocarcinoma, epidermoide, célula pequeña, etc) hasta las más actuales, que incluyen información molecular indispensable para el manejo terapéutico (determinación de EGFR, ALK, ROS, MET, PD1/PD-L1, etc).
- El beneficio de los fármacos diseñados frente a determinadas alteraciones moleculares (ej, terapias anti-HER2 en cáncer de mama) ha puesto de manifiesto que estas alteraciones genéticas son biomarcadores muy sensibles para el tratamiento de los tumores, ayudando a los clínicos a realizar una medicina de precisión.
- El análisis del genoma que se está llevando a cabo en múltiples tumores podrá identificar nuevas dianas, que junto a la exploración farmacológica adecuada, dará lugar a interesantes enfoques terapéuticos.

## 02.01

### Genes en el cáncer

Los cambios genéticos que fomentan el cáncer pueden heredarse si los cambios están presentes en las células germinales (óvulos y espermatozoides). Este tipo de alteraciones, denominadas

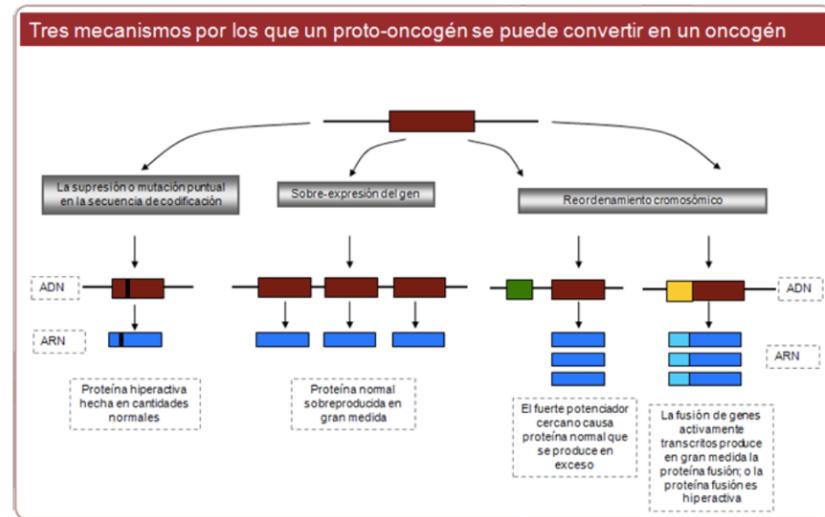
#### **Proto-oncogén**

Identifican características moleculares o histopatológicas específicas del tumor que se asocian con el curso clínico de la enfermedad. Como ejemplo se puede citar la plataforma genómica Oncotype Dx® para establecer el riesgo de recidiva en cáncer de mama.

#### **Oncogenes**

Son genes “activadores”, es decir, actúan como el acelerador de un coche, de manera que una alteración en la función de un proto-oncogén sería el equivalente a tener el acelerador continuamente presionado (activación continua del proceso de carcinogénesis). Pueden activarse mediante translocaciones cromosómicas, mutaciones puntuales o amplificaciones/sobre-expresiones. Normalmente, la alteración de un solo alelo (heterocigosis) es suficiente para que se manifieste (por eso se denominan genes dominantes).

*Ejemplos de oncogenes: MYC y RAS*



**Figura 2: Mecanismos por los que un proto-oncogén puede convertirse en oncogén**

## Genes supresores

Por el contrario, estos genes actúan como “frenos”, de manera que cuando no está alterada su función, inhiben la carcinogénesis. Son los llamados “guardianes del genoma”. Las mutaciones en los genes supresores generalmente producen un truncamiento de la proteína codificada por dicho gen, y es necesaria la alteración de los dos alelos (por eso se denominan genes recesivos), causando la pérdida de heterocigosisidad (en inglés, LOH), para que se manifiesten.

*Ejemplos de genes supresores tumorales: p53 y RB1*

## Genes de reparación del ADN

Son genes que codifican proteínas implicadas en la reparación del ADN. Su alteración conlleva la imposibilidad de reparar estos errores, acumulándose por tanto, en las células mutaciones. Son genes recesivos, al igual que los genes supresores.

*Ejemplos de genes de reparación del ADN: BRCA1 y BRCA2*

## Tipos de mutaciones

Los cambios genéticos que fomentan el cáncer pueden heredarse si los cambios están presentes en las células germinales (óvulos y espermatozoides). Este tipo de alteraciones, denominadas **mutaciones germinales**, están presentes en cada una de las células de la descendencia.

Por el contrario, y de forma más frecuente, los cambios genéticos pueden adquirirse a lo largo de la vida, como resultado del cúmulo de errores en el ADN que ocurren en la división celular o por la exposición a determinadas sustancias carcinógenas que dañan el ADN, como la radiación, el tabaco o los rayos UVA. Estas alteraciones reciben el nombre de **mutaciones somáticas** (o adquiridas).

Ejemplo: Gracias a los avances en las técnicas de secuenciación de nueva generación, actualmente conocemos más y mejor la prevalencia de las mutaciones somáticas en diferentes tipos tumores (Ver Figura 3)

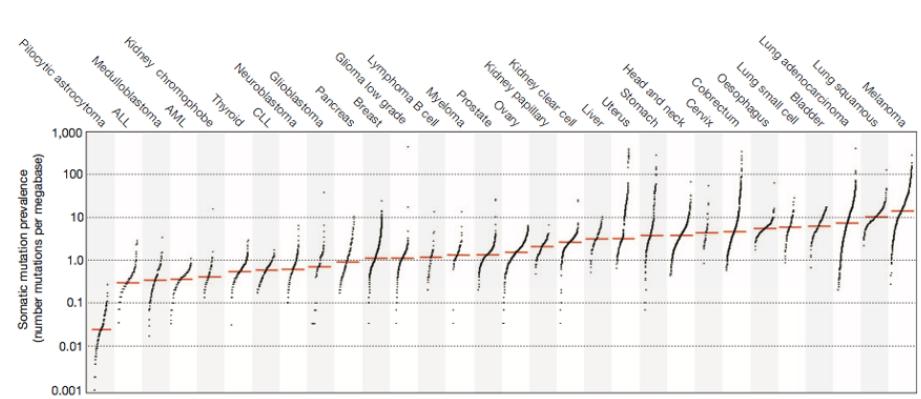


Figura 3: Prevalencia de mutaciones somáticas en todos los tipos de cáncer humano.

Cada punto representa una muestra, y las líneas horizontales rojas son la media de las mutaciones en los respectivos tipos de cáncer. El eje vertical en escala logarítmica muestra el número de mutaciones por megabase de datos, mientras que los diferentes tipos de cáncer están ordenados en el eje horizontal según su número medio de mutaciones somáticas. *Figura sacada de Alexandrov LB, Nature, 2013.*

**Por otra parte, las mutaciones pueden clasificarse en 3 grandes grupos:**

### **Moleculares**

Son mutaciones a nivel molecular y afectan a las bases nitrogenadas del ADN (Adenina, Citosina, Timina, Guanina).

### **Cromosómicas**

Afectan a un segmento del cromosoma de mayor tamaño que el gen, por tanto son estructurales. Pueden ocurrir por pérdida de grandes fragmentos (deleción), duplicaciones o reordenamientos dentro del cromosoma.

### **Genómicas**

Afectan al conjunto del genoma, aumentando el número de pares de cromosomas (poliploidías), reduciéndolo a una sola serie (haploidía o monoploidía) o bien afectando al número de cromosomas individualmente, por exceso (ej, la trisomía del 21 o Síndrome de Down) o por defecto.

**Las mutaciones moleculares, a su vez, pueden ser clasificadas de la siguiente manera (ver Figura 4):**

#### **Mutaciones silentes:**

Existe un cambio en una de las bases del ADN, de manera que el triplete de nucleótidos se modifica, pero sigue codificando para el mismo aminoácido. Esto se debe a que el código genético tiene varias combinaciones de nucleótidos para cada aminoácido, dando un margen de seguridad (Ej, los tripletes CCA y CCC codifican para el aminoácido prolina, por lo que si se produjera este cambio por error, sería un cambio silente, sin afectar al aminoácido codificado, y por tanto, la proteína sería igual).

## **Polimorfismos:**

Hay un cambio en una de las bases del ADN, dando lugar a un aminoácido diferente, pero este cambio resulta tener poco o ningún impacto en la función de la proteína. Aunque la mayor parte de los polimorfismos son silenciosos, en algunos casos la proteína alterada puede causar alteraciones en el metabolismo de fármacos o alterar la actividad enzimática de procesos metabólicos.

## **Missense mutation**

(mutación con cambio de sentido o de sentido erróneo): Hay un cambio en una de las bases del ADN, de manera que el aminoácido que codifica es diferente, alterando la función de la proteína en mayor o menor medida dependiendo de la localización. Pueden subclasicarse a su vez en:

- **Conservadoras:** El aminoácido es sustituido por otro similar, por lo que el efecto sobre la estructura y función de la proteína puede ser mínimo.
- **No conservadoras:** El aminoácido es sustituido por otro no similar, cuyo efecto es más problemático.

## **Nonsense mutation**

(mutación sin sentido): En este tipo de mutación hay un cambio en una de las bases del ADN, de forma que el nuevo triplete de nucleótidos determina un codón de terminación prematuro (o codón sin sentido), lo cual conduce a una proteína truncada o incompleta y por tanto, no funcional.

## **Frameshift mutation**

(cambio del marco del lectura): Este tipo de mutación está causada por la inserción o delección de un número de nucleótidos que no es múltiplo de tres, con un cambio en el marco de lectura de los nucleótidos, dando lugar a aminoácidos erróneos o incluso la posibilidad de un codón de terminación prematura.

## Recuerda

Las variantes genéticas que se encuentran en una frecuencia superior al 1% en la población, suelen clasificarse como polimorfismos, mientras que las variantes con frecuencias por debajo del 1% como mutaciones patogénicas.

## Recuerda

Un codón es una secuencia de tres nucleótidos de ADN o ARN que se corresponden con un aminoácido concreto. Existen 64 codones diferentes, 61 de ellos son específicos de aminoácidos, mientras que los 3 restantes son "señales de parada" (codones de terminación).

## Recuerda

También podemos hablar de **mutaciones sinónimas**, aquellas en las que no se produce un cambio en el aminoácido (las mutaciones silentes o los polimorfismos) o **mutaciones no sinónimas**, que por el contrario son las que conllevan cambio de aminoácido y por tanto cambios en la proteína resultante (missense, nonsense, frameshift mutation).

## A modo de ejemplo

- **Missense mutation:** Soy sal del mar → Soy **sil** del mar

Hay un cambio de nucleótido que hace perder el sentido de la frase

- **Nonsense mutation:** Soy sal del mar → Soy sal

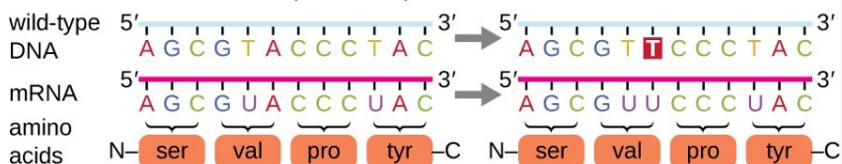
Hay un cambio que produce un truncamiento prematuro de la frase, perdiendo el sentido

- **Frameshift mutation:** Soy sal del mar → Soy **ald elm ars**

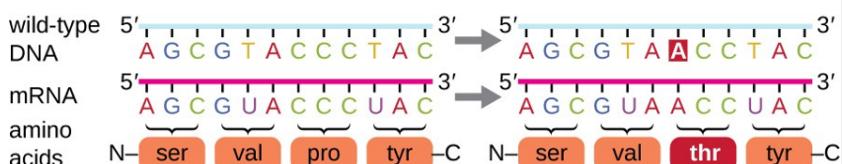
Hay un cambio en el marco de lectura que provoca que la frase pierda el sentido la proteína resultante (missense, nonsense, frameshift mutation).

**point mutation:** substitution of a single base

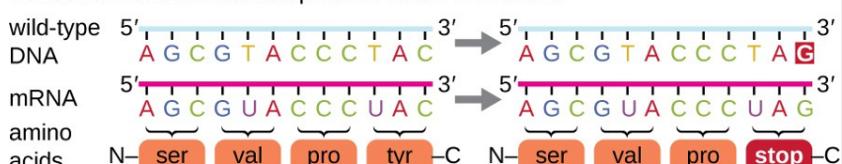
**silent:** has no effect on the protein sequence



**missense:** results in an amino acid substitution

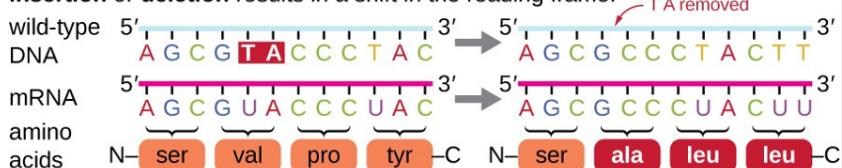


**nonsense:** substitutes a stop codon for an amino acid



**frameshift mutation:** insertion or deletion of one or more bases

**Insertion** or **deletion** results in a shift in the reading frame.



**Figura 4: Representación gráfica de los diferentes tipos de mutaciones**

Por otra parte, podemos encontrar estos otros términos para referirnos a las mutaciones:

- Mutaciones “driver” (conductoras): Son las responsables de aportar una ventaja de crecimiento a las células. En muchas ocasiones, estas mutaciones son seleccionadas por el microambiente tumoral, para dar esa ventaja evolutiva a los tumores. Dentro de estas podemos hablar también de mutaciones accionables o diana, que son aquellas que además tienen un abordaje de tratamiento específico.
- Mutaciones “passenger” (pasajeras o neutras): Son más “irrelevantes” ya que no producen una ventaja evolutiva en las células que las presentan. No suelen ser objetivo de tratamiento.

## Clasificación taxonómica del cáncer

---

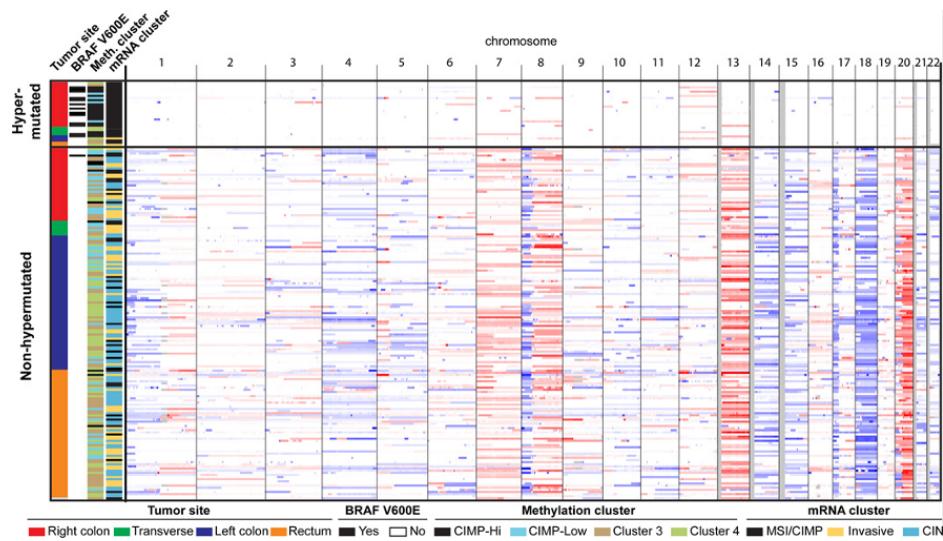
El desciframiento del genoma del cáncer ha supuesto un impacto en la práctica clínica: ha permitido identificar nuevos genes implicados en el desarrollo y evolución del cáncer, así como establecer nuevas clasificaciones taxonómicas en determinados tipos de tumores.

Como se ha mencionado anteriormente, hasta no hace mucho tiempo, los tumores se clasificaban en base a dos criterios: su localización u origen y su histología. Estos criterios siguen siendo utilizados actualmente para establecer el pronóstico inicial y el tratamiento. Sin embargo, es sabido que pacientes con tumores histológicamente iguales pueden tener pronósticos, evoluciones y respuestas a las terapias muy diferentes.

Las mutaciones que afectan a los genes implicados en cáncer tienen un papel fundamental, y están sirviendo para re-definir la taxonomía de los diferentes tipos de tumores. Se pueden identificar subgrupos genéticamente claramente diferenciados dentro de un mismo tipo de tumor (misma histología) con respecto al pronóstico y la respuesta a los tratamientos.

El Atlas del Genoma del Cáncer, conocido como TGCA (The Cancer Genome Atlas), tiene como finalidad a través de la secuenciación y su análisis, clasificar los diferentes tipos de tumores en base a sus perfiles moleculares.

El cáncer colorectal es uno de los ejemplos de estos avances. Estos tumores se pueden clasificar claramente según el perfil de mutación de los genes implicados en la vía de KRAS. Se sabe que las mutaciones en KRAS acontecen en aproximadamente el 40% de los tumores colorectales. Otro subtipo de este tumor alberga mutaciones en BRAF, uno de los efectores inmediatos de KRAS. Ambas mutaciones (KRAS y BRAF) han demostrado que disminuyen la capacidad de respuesta a las terapias de anticuerpos monoclonales anti-EGFR en estos pacientes (Figura 5).



**Figura 5: Análisis integrador de cambios genómicos en 195 tumores colorectales**

Los tumores hipermutados están altamente Enriquecidos para mutaciones BRAF (V600E). Los cambios en el número de copias de los 22 cromosomas se muestran en rojo para las ganancias y en azul para las pérdidas en el número de copias.

Sacada de *The Cancer Genome Atlas Network, Nature, 2012*.

# Bibliografía

- **FDA-NIH Biomarker Working Group.** BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools). Silver Spring (MD): Food and Drug Adminsitration (US); 2016.
- **Tortora G, Sessa C, Scarpa A and Banerjee S.** ESMO Handbook of Trasnational Research, 2nd edition. ESMO Handbook Series. 2015.
- **Kalia M.** Biomarkers for personalized oncology: recent advances and future challenges. *Matabolism* 2015; 64(3):S16-S21. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30362-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30362-0)
- **Scher HI, Morris MJ, Larson S and Heller G.** Validation and clinical utility of prostate cáncer biomarkers. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013. 10(4):225-34.
- **Croce CM.** Oncogenes and cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:502-11.
- **DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA.** DeVita, Hellman, and Rosenberg´s cancer: principles & practice of oncology. 11th Edition, Philadelphia, Wolters Kluwer. 2019.
- **Medelsohn J, Howley PM, Israel MA, Gray JW, et al.** The molecular basis of cancer. Philadelphia, Elsevier. 2015.
- **Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, et al.** Abeloff´s Clinical Oncology, 6th Edition. Elsevier, 2019.

## MÓDULO 2

# Oncogénesis y señalización celular

## Presentación

Las características del cáncer comprenden una serie de capacidades biológicas adquiridas durante las múltiples etapas que forman parte del desarrollo de los tumores. Los sellos distintivos del cáncer (o “hallmarks”) constituyen una forma de organizar y racionalizar las complejidades de las enfermedades neoplásicas. Incluyen el mantenimiento de la señalización proliferativa, la evasión de las señales supresoras del crecimiento, la resistencia a la muerte celular, la capacidad de adquirir una inmortalidad en la replicación, la inducción de la angiogénesis y la activación de la invasión y formación de metástasis, entre otras. Subyacentes a estos “hallmarks” se encuentran la inestabilidad genómica, que genera la diversidad genómica que acelera el desarrollo de los tumores; y la inflamación, que fomenta a su vez algunas de las otras capacidades. De manera más reciente se han añadido dos nuevas características: la alteración del metabolismo energético y la evasión del sistema inmunológico. A todo esto, se debe añadir otra complejidad, y es que las células tumorales reclutan otras células normales que contribuyen a la adquisición de estos “hallmarks” creando el denominado “microambiente tumoral”.

En este módulo veremos el conjunto global de estas capacidades biológicas, y desarrollaremos algunas de ellas, mientras que otras serán más detalladas en módulos aparte.

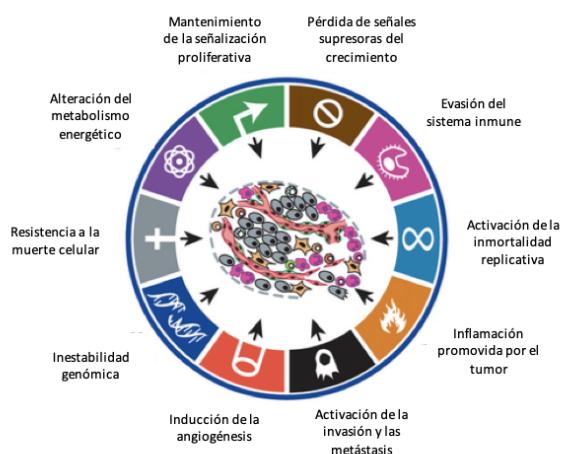
## Objetivos

El objetivo principal de este módulo es:

- Entender y comprender las capacidades biológicas que se adquieren en las diferentes etapas del desarrollo del cáncer (hallmarks del cáncer).
- Algunas de ellas serán desarrolladas en este módulo, mientras que otras se explicarán con mayor detalle en módulos aparte.

# Introducción

Inicialmente, en el año 2000, Hanahan y Weinberg, reportaron los denominados sellos distintivos o “hallmarks” del cáncer, compuestos por seis capacidades biológicas que hicieron comprender mejor la notable diversidad de las enfermedades neoplásicas. Este proceso se basa en el principio fundamental de que las células normales evolucionan progresivamente hacia un estado tumoral, a través del cual van adquiriendo diferentes capacidades biológicas distintivas. Para ello es necesario entender que los tumores son muy complejos y están formados por múltiples tipos de células diferentes que interactúan entre sí, formando lo que se denomina como “microambiente tumoral”. En 2011, estos mismos autores, revisaron y actualizaron estas capacidades, incorporando progresos conceptuales, ampliando el esquema (Figura 1).



## Hallmarks o sellos distintivos del cáncer.

En el curso de la carcinogénesis se adquieren diferentes capacidades funcionales que conducen finalmente al desarrollo de los tumores. *Modificada de Hanahan D, Weinberg RA. Cell, 2011.*

01.

## Mantenimiento de la señalización proliferativa

Podría decirse que uno de los rasgos más importantes de las células tumorales es su capacidad para mantener la proliferación de manera crónica. De forma normal, los tejidos controlan cuidadosamente las señales que promueven el crecimiento y la división celular, asegurando así una homeostasis para mantener la arquitectura y la función de cada uno de los tejidos. Las células tumorales, al alterar esta homeostasis, se convierten en las “dueñas” de estos tejidos. Las señales proliferativas son transmitidas en gran parte por factores de crecimiento que se unen a sus receptores en la superficie celular, que normalmente contienen dominios tirosin-quinasa intracelulares. Estos proceden a enviar señales que regulan el ciclo celular, el crecimiento celular o la supervivencia celular. Las células tumorales pueden adquirir esta capacidad de mantener activa la señalización proliferativa de varias maneras:

- Pueden producir ellas mismas ligandos de factores de crecimiento, e incluso la expresión de receptores afines, lo que da lugar a una estimulación proliferativa autocrina.
- Otra posibilidad es que las células tumorales envíen señales para estimular a las células normales que conforman el estroma asociado al tumor, que a su vez producen factores de crecimiento a favor de las células tumorales.
- La señalización de los receptores también puede alterarse aumentando la cantidad de los mismos que se encuentran en la superficie de la célula, de tal manera, que esas células van a ser muy sensibles a la presencia de mínimas cantidades de ligando, que de otra manera no serían capaces de estimular a los receptores. El mismo resultado puede observarse cuando hay una alteración estructural en el receptor que facilita que se active en ausencia del ligando (activación constitutiva).
- Otra de las posibilidades es que se produzca una activación de la señalización intracelular sin necesidad del estímulo a través de los receptores.

### A modo de ejemplo

Los avances en la secuenciación de los diferentes tumores han revelado que determinadas mutaciones somáticas predicen la activación constitutiva de los circuitos de señalización. Por ejemplo, el 40% de los melanomas contienen mutaciones activadoras que afectan a la estructura de la proteína B-RAF, lo cual genera una activación constitutiva a través de las MAP-quinasas.

También pueden existir una interrupción de los mecanismos de retroalimentación negativa que atenúan la señalización proliferativa, que normalmente funcionan para asegurar la homeostasis de flujo de señales intracelulares. Uno de los prototipos de esta regulación afecta a PTEN, que de manera normal contrarresta la actividad de PI3K. Las mutaciones en PTEN amplifican, por tanto, la señalización de PI3K y promueven la tumorigénesis en diversos tipos tumorales.

Hay que tener en cuenta que un exceso de señales proliferativas puede desencadenar un efecto contrario en las células, dando lugar a una senescencia y/o apoptosis celular. Esta respuesta aparentemente paradójica refleja los mecanismos de defensa celular intrínsecos para desechar aquellas células con un exceso de señalización proliferativa. Sin embargo, también se ha demostrado que algunas células tumorales tiene la capacidad de adaptarse a altos niveles de señalización proliferativa, inhabilitando este circuito de inducción de senescencia o apoptosis.

02.

## **Pérdida de señales supresoras de crecimiento**

---

Las células tumorales deben evitar los circuitos que regulan de forma negativa la proliferación celular, los cuales dependen en muchos casos de los denominados genes supresores de tumores. Los dos supresores de tumores más conocidos son RB1 y TP53, que funcionan como puntos de control dirigiendo las decisiones de las células para proliferar o por el contrario, activar la senescencia o apoptosis.

Las células tumorales con defectos en RB1 o TP53 carecen de las funciones que este gen ejerce como guardián del ciclo celular, haciendo que la proliferación sea persistente.

03.

## **Resistencia a la muerte celular**

---

El proceso de muerte celular programada por apoptosis es una barrera natural para el desarrollo del cáncer. La maquinaria encargada de la apoptosis está compuesta por reguladores extrínsecos, los cuales reciben y procesan señales extracelulares (ligando Fas / receptor Fas) y reguladores intrínsecos, que procesan señales intracelulares. Cada una de ellos culmina con la activación de una proteasa que en condiciones normales está latente (caspasa), que al activarse, inicia una cascada de proteólisis en la que la célula se “desmonta” progresivamente hasta ser consumida por las células fagocitarias. Uno de los componentes más importantes en este circuito es la familia de proteínas reguladoras Bcl-2, un inhibidor de la apoptosis.

Las condiciones celulares que desencadenan la apoptosis no están totalmente clarificadas, pero se han identificado varios sensores de anomalías, como TP53, que se activa ante roturas sustanciales de ADN u otras anomalías cromosómicas. Otro de los sensores es, como se ha comentado previamente, la señalización hiperactiva por parte de ciertas oncoproteínas (exceso de señalización proliferativa). La pérdida de la función de TP53 es uno de los eventos más comunes que adquieren las células tumorales para evadir o limitar la apoptosis.

La autofagia representa otra de las importantes respuestas fisiológicas celulares que pueden mediar tanto en la supervivencia como en la muerte de las células tumorales. Normalmente funciona a niveles muy bajos, salvo cuando hay ciertos grados de estrés, como puede ser la deficiencia de nutrientes, en los cuales se activa notablemente. Este sistema permite a la células descomponer orgánulos celulares, como los ribosomas y las mitocondrias, lo que permite que los productos resultantes se reciclen para el metabolismo energético. En este proceso, las vesículas intracelulares (autofagosomas) envuelven a los orgánulos intracelulares, para después fusionarse con los lisosomas en los que se produce la degradación. De este forma generan metabolitos que apoyan la supervivencia en situaciones de estrés con nutrientes limitados, como ocurre en las células tumorales.

Paradójicamente, la falta de nutrientes, la radioterapia o ciertos agentes citotóxicos pueden inducir niveles elevados de autofagia que son protectores para las células tumorales, perjudicando en lugar de acentuando la muerte celular. Se ha demostrado también que algunas células tumorales sometidas a un estrés grave se reducen a través de la autofagia a un estado de latencia que puede ser reversible mucho tiempo después (recidivas tardías de algunos tumores).

A diferencia de la apoptosis, en la que la célula se contrae hasta ser consumida por sus vecinas, en la necrosis celular, las células se hinchan y explotan, liberando su contenido en el microambiente local. Esto hace que se liberan señales pro-inflamatorias en el microambiente tisular, reclutando células inflamatorias del sistema inmune, cuya función es eliminar los desechos necróticos y evaluar el daño. Sin embargo, en un ambiente tumoral, las células inmunes pueden promover activamente el tumor, fomentando la angiogénesis, la proliferación y la invasión. Por lo tanto, si bien la necrosis parece en principio algo beneficioso para contrarrestar la hiperproliferación de las células tumorales, en última instancia puede ser más perjudicial que beneficiosa.

04.

## Activación de la inmortalidad replicativa

---

Para que una célula tumoral genere un tumor macroscópico, es necesario que adquiera un potencial de replicación ilimitado. Esta capacidad contrasta con la mayoría de los linajes celulares normales del organismo humano, que son capaces de atravesar un número limitado de ciclos de crecimiento y división celular.

La telomerasa es una polimerasa del ADN especializada en agregar segmentos teloméricos repetidos a los extremos finales del ADN (ADN telomérico). Está casi ausente en las células que no tienen una capacidad inmortal, y por el contrario, se expresa de manera significativa en la gran mayoría de las células tumorales inmortales. Al extender el ADN telomérico, se contrarresta la progresiva erosión de los telómeros. Esta erosión conduce finalmente a la muerte celular, considerada como un reloj que determina el limitado potencial de reproducción de las células normales. Por lo tanto, la presencia de la actividad de la telomerasa se vincula con la resistencia a la senescencia y/o apoptosis.

05.

## Inducción de la angiogénesis

---

Al igual que los tejidos normales, los tumores requieren un sustento en forma de nutrientes y oxígeno, así como la capacidad de desechar otros metabolitos y el dióxido de carbono. La formación de nuevos vasos sanguíneos asociada al tumor, responde a estas necesidades. Durante la embriogénesis, el desarrollo de vasos sanguíneos es fundamental, pero tras ello, la vasculatura se vuelve inactiva. En el adulto, como parte del proceso fisiológico de curación de heridas y el ciclo reproductivo femenino, la angiogénesis se activa, pero de forma transitoria. En muchos tumores, este interruptor se activa de forma constante, permitiendo la formación de nuevos vasos que ayudan a sostener el crecimiento de las células tumorales. Este proceso se desarrollará en mayor detalle en el módulo 3.

06.

## Activación de la invasión y metástasis

---

El proceso de invasión y metástasis se ha esquematizado en una serie de pasos, que se suceden como una cascada, que comprenden, entre otros, la invasión local, la intravasación de las células tumorales en los vasos sanguíneos o linfáticos cercanos, el tránsito de estas células por el sistema linfático o sanguíneo, seguido de la extravasación de las células en el parénquima de un tejido a distancia, donde se formará la metástasis a través de la colonización. Esta cascada se desarrolla en mayor detalle en el módulo 3.

07.

## Inestabilidad genómica

---

La adquisición de los múltiples hallmarks enumerados previamente depende en gran medida de una sucesión de alteraciones en el genoma de las células tumorales. Estas alteraciones confieren ventajas selectivas a subclones de células, permitiendo su crecimiento y proliferación.

Por otra parte, la capacidad del genoma para detectar y resolver defectos en el ADN garantiza que las probabilidades de mutaciones espontáneas sean muy bajas en cada una de las generaciones celulares. Sin embargo, las células tumorales pueden adquirir alteraciones que afecten a estos sistemas de reparación del ADN, dando lugar a la acumulación de mutaciones.

Estas vías de respuesta al daño al ADN se repasan en mayor profundidad en el módulo 4.

08.

## Inflamación promovida por el tumor

---

Algunos tumores están ampliamente infiltrados por células del sistema inmune (tanto innato como adaptativo), y por lo tanto, reflejan las condiciones inflamatorias de los tumores. La respuesta inflamatoria de los tumores es paradójica, ya que en un principio se pensaba que ejercía solamente un efecto negativo sobre los tumores, promoviendo que el sistema inmune erradicara las células tumorales. Pero también se ha observado que mejora la tumorigénesis y la progresión, ayudando de hecho, a que las neoplasias adquieran capacidades distintivas. La inflamación puede contribuir a suministrar factores de crecimiento que sostienen la señalización proliferativa, factores que limitan la muerte celular, factores proangiogénicos, etc. Por lo tanto, la inflamación puede considerarse una característica habilitante para la adquisición de otra serie de capacidades por parte de las células tumorales.

09.

## Alteración del metabolismo energético

---

La proliferación crónica y a menudo incontrolada que representa la esencia de la enfermedad neoplásica implica no solo la alteración de la proliferación celular, sino también de los correspondientes ajustes del metabolismo energético con el fin de impulsar el crecimiento y la división celular. La glicólisis es una ruta metabólica por la cual la glucosa es degradada para obtener energía, y es fundamental para la obtención de la misma en muchos tipos celulares. Funciona en ausencia de oxígeno (anaerobiosis). Las células tumorales son capaces, incluso en presencia de oxígeno, de reprogramar su metabolismo de la glucosa, y limitarlo a la glicólisis, lo que conduce al estado denominado "glicólisis aeróbica". Esto se hace a expensas de una importación elevada de glucosa al citoplasma (por eso muchos tipos de tumores tienen aumento de captación de glucosa en la tomografía por emisión de positrones (PET) con un análogo de la glucosa (18F-fluorodeoxiglucosa, FCG).

10.

## Evasión del sistema inmune

---

Existen sistemas de vigilancia inmunológica responsables de reconocer y eliminar la gran mayoría de las células tumorales incipientes. Sin embargo, parece ser que los tumores pueden adquirir la capacidad de evadir este sistema de vigilancia en un proceso denominado "inmunoedición", por el cual los clones de células tumorales altamente inmunógenas se eliminan, dejando solamente variantes débilmente inmunógenas para poder crecer y generar tumores sin ser reconocidas por el sistema inmune. Algunos conceptos sobre la relación entre el sistema inmune y el cáncer se desarrollarán con más detalle en el módulo 5.

# Bibliografía

- **Hanahan D and Weinberg RA.** The hallmarks of cancer. Cell, 2000. 100 (1):57-60.
- **Hanahan D and Weinberg RA.** Hallmarks of cancer: the next generation. Cell, 2011. 144 (5):646-74.
- **DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA.** DeVita, Hellman, and Rosenberg´s cancer: principles & practice of oncology. 11th Edition, Philadelphia, Wolters Kluwer. 2019.
- **Medelsohn J, Howley PM, Israel MA, Gray JW, et al.** The molecular basis of cancer. Philadelphia, Elsevier. 2015.
- **Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, et al.** Abeloff´s Clinical Oncology, 6th Edition. Elsevier, 2019.

# Microambiente tumoral y metástasis

## Presentación

Uno de los retos más importantes de la oncología es el tratamiento de la enfermedad metastásica, ya que es la causa principal de las muertes relacionadas con cáncer. Comprender la biología y las características de las células tumorales es de importancia crítica para mejorar el pronóstico de los pacientes. Actualmente, se sugiere que los factores del microambiente, así como los cambios epigenéticos, desempeñan un papel clave en la formación de las metástasis. En este capítulo se describen los rasgos celulares y moleculares que conducen a la metástasis y cómo el microambiente influye en este proceso.

## Objetivos

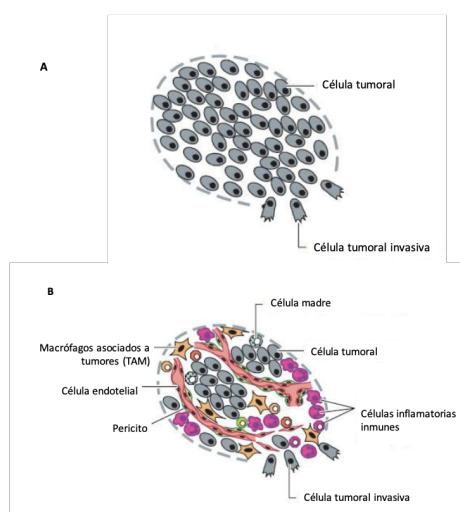
- Comprender que los tumores están formados por un complejo sistema de células que interaccionan entre sí (microambiente tumoral).
- Conocer los diferentes pasos de la cascada metastásica
- Entender el proceso de angiogénesis tumoral y sus principales componentes

01.

# Poblaciones celulares del microambiente tumoral

Las metástasis son responsables de más del 90% de todas las muertes relacionadas con el cáncer. La formación de metástasis implica numerosos procesos, entre ellos: invasión y migración de las células tumorales desde el tumor primario, diseminación y supervivencia en el torrente circulatorio, la invasión de los tejidos a distancia, adaptación metabólica en el mismo, etc. Es decir, se trata de un proceso altamente complejo.

Aunque las propiedades intrínsecas adquiridas por las células tumorales son necesarias para una colonización metastásica exitosa, los factores celulares y moleculares dentro del microambiente tumoral también contribuyen de forma importante en este fenómeno. En el microambiente tumoral podemos encontrar diferentes tipos de células que promueven la progresión tumoral, incluidas las células madre (stem cells), las células vasculares angiogénicas, las células inmunes y los fibroblastos.



**Figura 1:**

A) Visión más simplista del cáncer; B) Visión más realista del cáncer. Las investigaciones destinadas a comprender la biología del cáncer se han centrado históricamente en las células tumorales, que constituyen el motor de la enfermedad neoplásica. Esta visión de los tumores como "nada más" que un análisis de las células tumorales ignora la verdadera realidad: que las células tumorales reclutan y corrompen una variedad de células normales que forman el estroma asociado al tumor. Este estroma, a su vez, actúa de forma recíproca sobre las células tumorales. El conjunto de poblaciones heterogéneas de células tumorales y del estroma se suele denominar microambiente tumoral. Modificada de Hanahan D, Weinberg RA. Cell, 2011.

01.01

## Células madre

---

Las células madre son células que conservan la capacidad de renovarse a sí mismas a través de la división celular y pueden diferenciarse en una amplia gama de tipos celulares más especializados. Se han identificado células con propiedades de célula madre en diferentes tipos de tumores (colon, mama, cabeza y cuello, páncreas, melanoma, etc). El origen de estas células no está del todo claro, y puede diferir en los diferentes tipos de tumores. Se ha formulado la hipótesis de que las células madre tumorales surgen de las células madre progenitoras de ese tejido tras sufrir una transformación, o bien pueden provenir de una célula epitelial desdiferenciada. Las propiedades de las células madre también pueden ser adquiridas por las células tumorales a través de la transición epitelio-mesénquima (EMT – Epithelial-mesenchymal transition; proceso por el cual las células epiteliales se transforman en mesenquimales, ganando así capacidad migratoria e invasiva). Aunque el papel de las células madre en la progresión de los tumores no está totalmente dilucidado, se cree que estas células pueden ser las responsables de la diseminación metastásica. Sin embargo, se ha demostrado también, que para mantener el fenotipo de las células madre, son necesarios otros factores presentes en el microambiente tumoral, como los fibroblastos o células del estroma.

01.02

## Células vasculares angiogénicas

---

La angiogénesis facilita la propagación hematógena de los tumores. La producción anómala de factores proangiogénicos por parte de las células tumorales da lugar a la formación de vasos sanguíneos malformados e irregulares que a menudo contienen roturas en su revestimiento que facilitan la extravasación y la diseminación de las células tumorales. Las células endoteliales y los pericitos son importantes componentes estructurales y funcionales del tumor y de su vasculatura.

Las células endoteliales juegan un papel activo en la adhesión, extravasación y el estado latente (dormancy en inglés) de las células tumorales. La adhesión de las células tumorales al endotelio requiere la expresión de ligandos y receptores afines por parte de las células tumorales y endoteliales. De forma similar, los pericitos juegan un papel fundamental en la tumorigénesis al favorecer la maduración y el funcionamiento de los nuevos vasos sanguíneos formados en el tumor. Promueven la supervivencia de las células endoteliales y estabilizan los vasos del tumor.

## Células inmunes

---

La mayoría de los tumores contienen infiltrados de células inmunes derivados de las células mieloides y linfoides.

### Macrófagos

Existen un subconjunto de macrófagos, los denominados macrófagos asociados a tumores (TAMs) que se han vinculado a la progresión de los tumores y al proceso de metástasis. La presencia de macrófagos está asociada a mal pronóstico en mucho de los tumores sólidos. Estos macrófagos expresan una variedad de factores de crecimiento y citoquinas que promueven la angiogénesis, invasión, extravasación, metástasis y supresión inmunológica del tumor (ver módulo 5: inflamación y cáncer). Por ejemplo, liberan proteasas para favorecer la invasión y migración de las células tumorales. Estos macrófagos se localizan en regiones de hipoxia, por lo que el microambiente hipóxico parece que pueda favorecer su activación.

### Neutrófilos

Representan entre el 50% y el 75% del total de leucocitos circulantes en sangre. Desempeñan un papel fundamental en la inflamación y son una de las primeras respuestas ante los patógenos, incluyendo bacterias, virus y hongos. Se ha sugerido una función pro-metastásica de los neutrófilos, ya que pueden promover la permeabilidad vascular, estimular la invasión y proliferación de células tumorales en otros lugares a distancia de los tejidos.

## Plaquetas

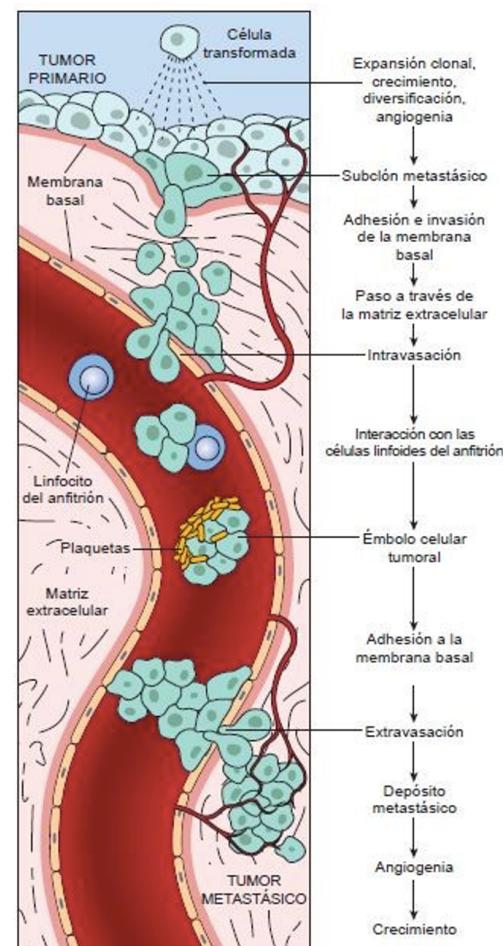
Son el segundo tipo de células más abundantes en sangre y juegan un papel importante en la hemostasia, trombosis e inflamación. Las plaquetas son una de las primeras células que interactúan con las células tumorales en el torrente sanguíneo. De hecho se observa un aumento del estado de hipercoagulabilidad en pacientes con cáncer como resultado de determinados factores pro-coagulantes producidos por las células tumorales. Se cree que las plaquetas forman una barrera física alrededor de las células tumorales, protegiéndolas de la lisis mediada por los linfocitos natural killer. Por otra parte también mejoran la adhesión de las células tumorales al endotelio y promueven la permeabilidad del mismo.

02.

## Proceso de invasión y metástasis

El cáncer es, en esencia, una enfermedad genética; es decir, se debe principalmente a la acumulación de alteraciones moleculares en el genoma de las células.

**Figura 2: Cascada metastásica**



02.01

## Invasión

---

La invasión tumoral es la capacidad de las células tumorales de alterar la membrana basal y penetrar en el estroma adyacente, y es la característica distintiva de la malignidad. Este proceso requiere cambios importantes en la morfología y fenotipo de las células, como es la pérdida de la capacidad de adhesión célula-célula, junto con la degradación de la matriz y motilidad celular (proceso enmarcado dentro de la transición epitelio-mesénquima (TEM)).

02.02

## Intravasación

---

La entrada de las células tumorales en la circulación puede ser a través de vasos sanguíneos o linfáticos. Durante este proceso se producen una serie de cambios en las células tumorales, ya que deben someterse a grandes deformaciones elásticas para penetrar a través del endotelio. Este paso al interior de los vasos sanguíneos puede estar motivado por estos cambios físicos, o bien por cambios estructurales en los propios vasos sanguíneos, que a su vez pueden facilitar la entrada de las células tumorales. Otra posibilidad es que se estimule la formación de nuevos vasos sanguíneos, que son más permeables y facilitan la entrada de las células tumorales (angiogénesis tumoral).

02.03

## Transporte vascular

---

Durante su tránsito por el sistema circulatorio, las células tumorales están sujetas a fuerzas hemodinámicas, inmunológicas, situaciones de estrés y colisiones con otras células sanguíneas. El estrés del propio flujo sanguíneo puede ser suficiente para destruir la mayoría de las células tumorales. Estas células también deben tener la capacidad de evadir el sistema inmune, para lo cual muchas veces se sirven de las plaquetas como escudo, como ya se ha comentado previamente.

02.04

## **Detención**

---

La circulación termina cuando llegan a un órgano a distancia. Dependiendo del tipo célula tumoral, cada una de ellas tiene preferencia por diferentes órganos (Tabla 1). En este aspecto se ha desarrollado la teoría de la “semilla y el suelo”: las células tumorales asentará en un lugar donde el microambiente local sea favorable.

02.05

## **Extravasación**

---

Tiene lugar cuando las células tumorales atraviesan el endotelio del vaso hacia el parénquima del tejido de destino. Los mecanismos que intervienen son muy similares a los de la invasión, donde intervienen moléculas de adhesión celular, proteinasas y factores de movilidad. En algunas ocasiones, las células tumorales pueden adherirse al endotelio y sobrevivir, para después crecer intravasalmente.

02.06

## **Infiltración y colonización**

---

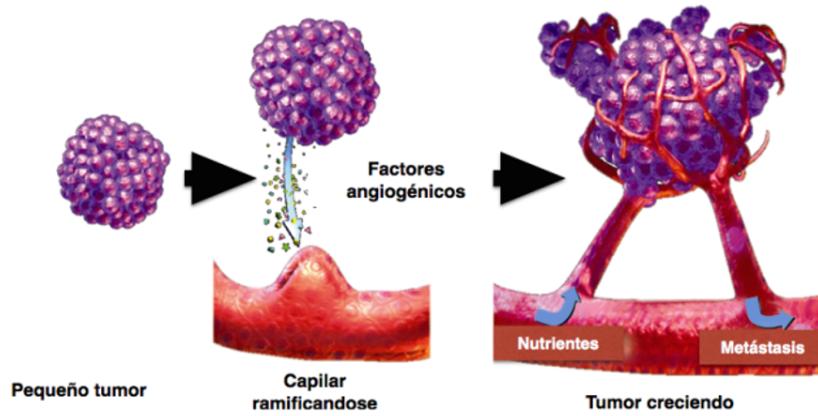
Representa un paso muy importante en la cascada metastásica. Muy pocas células, a pesar de llevar a cabo los procesos anteriores son capaces de colonizar el tejido de asiento. Incluso en algunos tipos de tumores, las metástasis pueden surgir décadas después, lo que indica que las células tumorales pueden sobrevivir en un estado de latencia durante largo períodos. Este proceso de infiltración y colonización depende en gran medida del microambiente tumoral, que puede favorecer el crecimiento de las células tumorales.

**Tabla 1: Lugares más frecuentes de metástasis en función de tumor primario**

<b>Tipo de tumor</b>	<b>Lugar de metástasis</b>
<b>Mama</b>	Ganglios linfáticos axilares, pulmón, pleura, hígado, hueso, cerebro, glándula suprarrenal
<b>Colon</b>	Ganglios linfáticos regionales, hígado, pulmón, invasión por contigüidad a vejiga o estómago
<b>Riñón</b>	Pulmón, hígado, hueso
<b>Pulmón</b>	Ganglios linfáticos regionales, pluera, hígado, hueso, cerebro, glándula suprarrenal, bazo
<b>Ovario</b>	Peritoneo, Ganglios linfáticos regionales, pulmón, hígado
<b>Páncreas</b>	Hígado, invasión por continuidad a estómago, colon, peritoneo
<b>Próstata</b>	Hueso, Ganglios linfáticos regionales
<b>Gástrico</b>	Ganglios linfáticos regionales, hígado, pulmón, hueso
<b>Testículo</b>	Ganglios linfáticos regionales, pulmón, hueso
<b>Vejiga</b>	Invasión por continuidad a recto, colon, próstata, uréter, vagina, hueso, ganglios linfáticos regionales, pulmón, peritoneo, hígado, cerebro
<b>Endometrio</b>	Ganglios linfáticos regionales, pulmón, hígado, ovario

03.

## Angiogénesis tumoral



**Figura 3: Pasos de la angiogénesis tumoral**

Figura modificada de Siemann DW. Vascular targeting agents. Horizons in Cancer Therapeutics: From Bench to Bedside. 2002; 3(2):4-15.

Los tumores sólidos requieren que el sistema vascular crezca más allá de unos 2mm de diámetro, el tamaño mínimo para permitir la difusión de oxígeno y de nutrientes. La vasculatura tumoral supera con creces este límite, proporcionando a la vez un conducto a través del cual las células tumorales pueden diseminarse por el torrente sanguíneo. El descubrimiento de la angiogénesis tumoral, logró que en 2003 se marcará un hito en el tratamiento del cáncer, cuando la FDA aprobó el anticuerpo monoclonal Avastin (Bevacizumab) como tratamiento de primera línea para el cáncer colorrectal metastásico. A continuación, se dará una visión global de la angiogénesis tumoral, destacando algunas de las vías moleculares que regulan este proceso.

03.01

### Formación de vasos sanguíneos tumorales

Los vasos sanguíneos de los tumores se caracterizan por estar muy desorganizados en comparación con los de órganos normales. Son tortuosos y deformes y a veces terminan en lagos de sangre abiertos. Estos vasos tienen "aperturas" entre las células endoteliales y una cobertura deficiente por parte de los pericitos, lo que explica la mayor permeabilidad de los mismos. Los patrones de flujo suelen ser lentos y desiguales. En los tumores de crecimiento rápido, la regulación angiogénica aberrante puede no llegar a ser suficiente, produciéndose regiones de anoxia y/o isquemia localizada. Esto a su vez produce un feedback, puesto que la hipoxia promueve directamente la señalización angiogénica en los tumores.