

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Plasticidad epitelial: algunas lecciones desde el desarrollo embrionario hasta la progresión tumoral

Amparo Cano García
 Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” (CSIC-UAM)



Biografía Resumen

Nació en Cieza (Murcia) en 1952, licenciada en Ciencias Biológicas por la Universidad de Valencia, y doctorado en la Universidad Autónoma de Madrid. Realizó su formación postdoctoral en Estados Unidos, en la Universidad de Michigan y en el MIT. Actualmente es Catedrática de Bioquímica y Biología Molecular en la UAM, donde compagina su actividad docente con la actividad investigadora dentro del centro mixto Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” (CSIC-UAM). Ha realizado contribuciones en diferentes áreas de la biología y oncología molecular, destacando sus aportaciones al conocimiento del papel de la *cadherina-E* en cáncer y mecanismos de regulación transcripcional. El trabajo del grupo que dirige ha contribuido a la identificación de varios inductores de TEM, sus mecanismos de regulación y al estudio de este proceso en tumores humanos. Ha desempeñado diversos cargos académicos y en comités científicos nacionales e internacionales. Premio nacional L’Oreal UNESCO “for Women in Science”, 2009.

La metástasis es la consecuencia más dramática del proceso tumoral, responsable de la mortalidad en la mayoría de los pacientes de cáncer. A pesar de los notables avances en el tratamiento del cáncer de las últimas décadas, el control de la metástasis sigue siendo uno de los retos más importantes de la investigación oncológica.

Summary

Metastasis is the most dramatic consequence of tumour progression, the main responsible of mortality of most cancer patients. Despite the enormous advances in cancer treatments generated in the last decades, control of metastasis is still one of the major challenges of present oncological research.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

La generación de metástasis es un proceso de una enorme complejidad biológica a nivel molecular, celular y tisular, en donde además de las alteraciones adquiridas por las células tumorales, sus interacciones con el entorno son esenciales para las diferentes etapas que abarca el proceso. De hecho, las células tumorales se embarcan en un prodigioso y arriesgado viaje desde su localización inicial en el tumor de origen hasta su destino final, un tejido u órgano distante, donde si las condiciones son apropiadas darán lugar a un tumor secundario o metástasis. A lo largo de este complejo viaje, las células tumorales tienen que atravesar diferentes barreras físicas y establecer interacciones con diferentes entornos, como el tejido de origen del tumor primario, el tejido subyacente al mismo, los vasos sanguíneos o linfáticos, y el órgano de destino.

La enorme complejidad del proceso de metástasis ha impedido tener un cierto conocimiento del mismo hasta muy recientemente. El desarrollo de las potentes tecnologías de biología molecular y celular, los análisis genómicos masivos, el desarrollo de modelos animales y la introducción de técnicas de bioluminiscencia y microscopía intravital, entre otros, está permitiendo un avance exponencial en el conocimiento de los procesos que subyacen a la metástasis. Así, hemos empezado a conocer como las células tumorales inician el viaje (la invasión local), como se intravasan o diseminan en el torrente circulatorio, o como colonizan órganos específicos en función del origen del tumor primario (la órgano-especificidad de la metástasis). Aunque este conocimiento es todavía muy fragmentario, algunos de los avances recientes permiten ir aportando claves para el conocimiento del proceso, con la esperanza de que en un futuro próximo se puedan convertir en nuevas estrategias terapéuticas.

Uno de los avances significativos ha sido la caracterización del proceso de invasión a nivel celular y molecular. La invasión local implica cambios profundos en la adhesión y en las propiedades proteolíticas y migratorias de las células tumorales que favorecen su disociación celular, la degradación de la matriz extracelular y la migración a los tejidos adyacentes. En los carcinomas (tumores derivados de epitelios, que representan más del 85% de los diferentes tipos tumorales), los cambios coordinados de

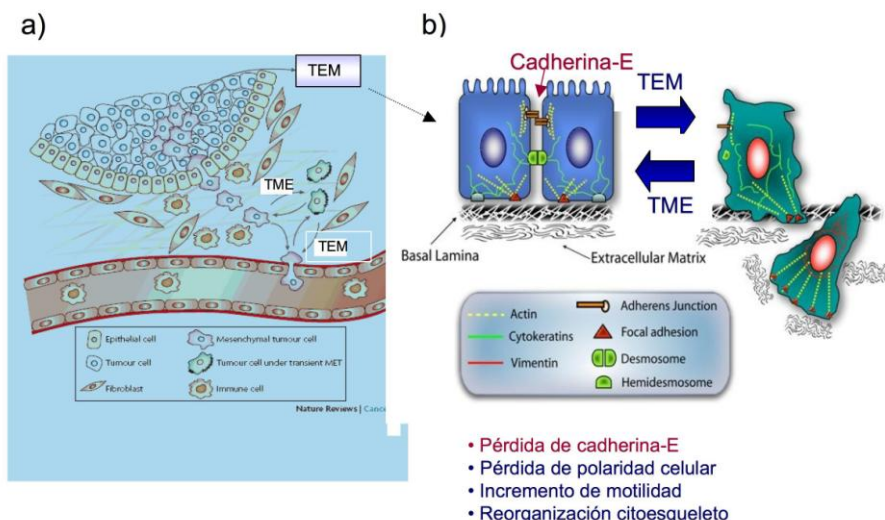


Figura. a) Representación del proceso de TEM en la invasión tumoral y su dinámica en otros estadios. Reproducido con permiso de (Peinado et al., *Nat Rev Cancer*, 7, 415-28, 2007)©Macmillan Publishers, 2007. b) Esquema de los principales eventos celulares del proceso de TEM.

la invasión son reminiscentes del proceso de transición epitelio-mesénquima (TEM), esencial en el desarrollo embrionario. El proceso de TEM, y el inverso de transición mesénquima-epitelio (TME), se definió a finales de los años 60 del pasado siglo por Margaret Hay en el desarrollo embrionario. Actualmente, se sabe que la plasticidad epitelial subyacente a estos procesos es fundamental en diferentes etapas del desarrollo embrionario; así la TEM transitoria es esencial para etapas iniciales, como la gastrulación y migración de las células de la cresta neural, y que diferentes eventos de TEM y de TME ocurren de manera dinámica durante la organogénesis. El conocimiento del proceso de TEM vino acompañado de otro conocimiento básico en el desarrollo embrionario, el papel morfogenético de las cadherinas (receptores de adhesión célula-célula dependientes de calcio), definido por Masatoshi Takeichi durante los años 70 del pasado siglo. Estos trabajos pioneros demostraron un papel primordial de la cadherina-E (cadherina epitelial) en el establecimiento de las interacciones entre las células epiteliales embrionarias y en el mantenimiento de la homeostasis de los epitelios. De manera que la cadherina-E es la molécula epitelial por excelencia, mientras que su pérdida funcional es un requisito para los procesos de TEM. El papel originario de la cadherina-E en el desarrollo embrionario y en la homeostasis epitelial estimuló enormemente el estudio de esta molécula en modelos tumorales y carcinomas humanos en la última década del pasado siglo. Ello llevó a caracterizar la pérdida funcional de cadherina-E asociada a la progresión de carcinomas y, significativamente, a establecer su papel como molécula anti-invasiva.

Casi simultáneamente, se describieron los primeros factores de transcripción responsables de la TEM embrionaria en diferentes sistemas, varios factores de la familia de dedos de zinc Snail. Y justo al inicio del siglo actual el factor Snail1 fue descrito como un represor transcripcional de cadherina-E e inductor de TEM y de invasión tumoral. Desde entonces, se han descrito varios represores adicionales de cadherina-E e inductores de

TEM, de diferentes familias. Todos ellos participan en procesos de invasión y en otras etapas de la metástasis, y su expresión en diferentes tipos de carcinomas se asocia a características clínicas, como invasión linfática, metástasis a distancia o recurrencia. Significativamente, estos factores de transcripción participan en procesos de TEM y/o migración embrionaria, poniendo de manifiesto que las células tumorales recapitulan parte de los procesos embrionarios durante la invasión local y posiblemente otras etapas de la metástasis. En especial, los procesos que implican plasticidad epitelial y adquisición de migración celular. Además, diversos estudios recientes están abriendo nuevas expectativas sobre la implicación de la plasticidad epitelial y la TEM en el proceso tumoral. Así, se han relacionado con la adquisición de características propias de células troncales o con la resistencia a tratamiento, lo que puede ser relevante para futuras estrategias pronósticas y/o terapéuticas.

Referencias

- 1- Birchmeir, W. and Behrens, J. (1994). Cadherin expression in carcinomas: role in the formation of cell junctions and in prevention of invasiveness. *Biochim. Biophys. Acta*, **1198**: 11-26.
- 2- Hay, ED (1995). An overview of epithelio-mesenchymal transformation. *Acta Anat (Basel)*, **154**: 8-20.
- 3- Takeichi, M. (1995). Morphogenetic role of classic cadherins. *Curr Op Cell Biol.*, **7**: 617-629.
- 4- Thiery, J.P. (2002). Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer*, **2**: 442-454.
- 5- Peinado, H., Olmeda, D. and Cano, A (2007). Snail, ZEB and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype? *Nat Rev Cancer*, **7**: 415-428.
- 6- Thiery, J.P., Acloque, H., Huang, R.Y.J. and Nieto, M.A. (2009). Epithelial mesenchymal transitions in development and disease. *Cell*, **139**: 871-890.