Células tumorales circulantes:
Las responsables de la diseminación del cáncer.

REYNA OREGON Y EDUARDO VADILLO

El sistema inmune no solamente está encargado de combatir potenciales agentes patógenos, también se ocupa de combatir células propias que pueden generar tumores. Nuestros sistemas de defensa no siempre ganan la batalla contra el cáncer ya que los tumores tienen la capacidad de evolucionar y adaptarse a su ambiente, lo que implica la disminución de su reconocimiento por parte del sistema inmune. En consecuencia, el tumor crece y evoluciona con la posibilidad de diseminar sus células a un órgano distinto para generar un nuevo tumor. A este proceso se le conoce como metástasis, que es una complicación no siempre tardía en la evolución tumoral. Lamentablemente, la metástasis es la responsable del 90% de la mortalidad en cáncer. Los agentes responsables de la metástasis son las células tumorales circulantes (CTC). En la actualidad, su detección y conocimiento acerca de cómo diseminan los tumores a otros órganos es objeto de intensa investigación.

La cultura de la prevención: Un enfoque clínico

Aunque nuestro sistema inmune en la mayoría de los casos es muy eficiente en el combate de tumores, es verdad que no toda nuestra salud se la debemos delegar al mismo. De manera cotidiana, estamos expuestos a distintos agentes que pueden causar cáncer; el alcohol, tabaco y la exposición prolongada a la radiación ultravioleta son algunos ejemplos. Aunado a estos agentes, uno de los grandes problemas en la sociedad actual es el sedentarismo, que promueve el aumento de peso y la inflamación, ambos promotores del cáncer. Es importante resaltar que no por estar expuesto a estos agentes o a tener hábitos sedentarios padeceremos un cáncer, sin embargo, hay que tener en mente que algunos de nosotros podríamos tener una predisposición genética que podría activar la generación de células malignas tras exponerlas a los detonantes adecuados.

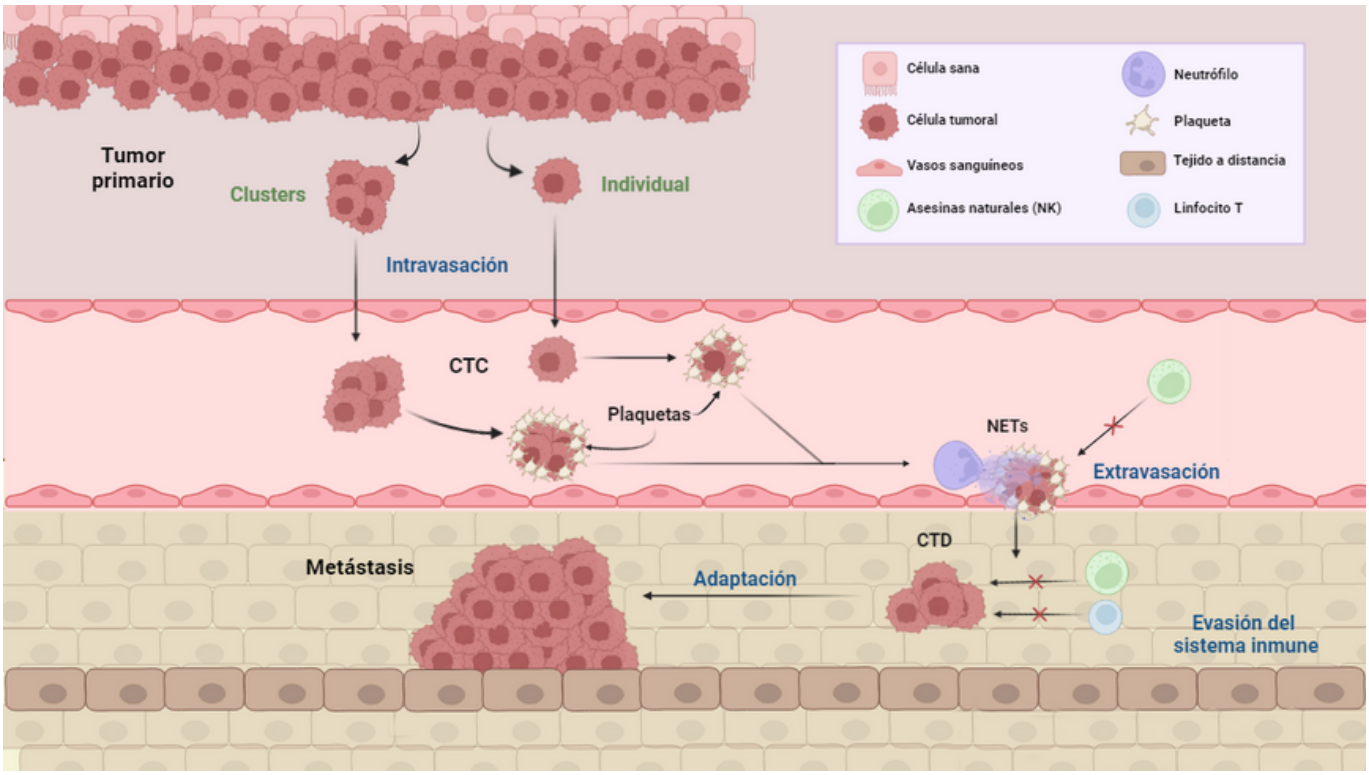
En la actualidad, la medicina está enfocada en la prevención de las enfermedades, es decir, en evitar en la medida de lo posible los factores que nos hacen más propensos a padecerlas. Otra de las estrategias en el ámbito clínico es hacer la detección oportuna de tumores, teniendo en mente que mientras más temprano se detecte un padecimiento oncológico, mayor es la probabilidad de curarse. Lamentablemente, muchos de los padecimientos en oncología se detectan en etapas tardías o no pueden detectarse con chequeos de rutina. En general, los chequeos de rutina para detectar cáncer deben ser comenzados alrededor de los 45 años de edad. Esto es fundamental puesto que las estadísticas actuales indican que algunos padecimientos oncológicos como el cáncer colorectal están siendo cada vez más frecuentes en individuos menores a 50 años.

Cada tipo de tumor es muy distinto en cuanto a su agresividad. Por ejemplo, no es lo mismo cuando se padece un cáncer de tiroides, que por lo general son poco agresivos en cuanto a la invasión y la metástasis a otros tejidos, a lidiar con tumores en el páncreas, que son invasivos, además de que las posibilidades para su

tratamiento son escasas. En general, es aceptado que la agresividad de un tumor no solo depende de las células tumorales, sino también de cómo interactúa con su entorno. En la actualidad, algunos grupos de investigación alrededor del mundo, incluyendo el nuestro, estamos enfocados en estudiar cómo el infiltrado inmune, particularmente el de los neutrófilos, puede contribuir a la evolución tumoral y la metástasis. En nuestros días es aceptado que no solo la presencia de neutrófilos u otras células pueden predecir la agresividad de un tumor; creemos también que sus características particulares en zonas específicas de los tumores pueden asociarse con el riesgo de una metástasis.

La diseminación de los tumores

Una característica que denota la agresividad de un tumor es su capacidad de diseminarse por la sangre periférica (SP). Las células tumorales que alcanzan y viajan a través de la SP son conocidas como CTC, como se ejemplifica en el **Esquema**. Cuando las CTC se encuentran en la SP, pueden hallarse en dos presentaciones: de forma individual o en clusters (cúmulos). En la actualidad, es aceptado que estos clusters están compuestos de distintos tipos de células tumorales que tienen mayor capacidad que las células individuales de introducirse a los tejidos a distancia del tumor primario. En su trayecto por la SP, las CTC se recubren de plaquetas (células involucradas en la cicatrización) para evadir la destrucción por efecto de glóbulos blancos como las células asesinas naturales (NK) y linfocitos T (ambos encargados de eliminar células infectadas o tumorales). Otra estrategia de las CTC para llegar a otros tejidos es inducir a los neutrófilos (los glóbulos blancos más frecuentes en la SP humana) a atacarlas con la liberación de redes de material genético (trampas



Las CTC son las responsables de la diseminación tumoral. En cualquier momento de su evolución, un tumor es capaz de liberar CTC de forma individual o clusters. Las CTC son liberadas por el tumor a la circulación sanguínea (intravasación). Ahí las CTC viajan recubiertas de plaquetas para escapar del reconocimiento y destrucción por parte de las células NK. Además, los neutrófilos mediante la liberación de NETs promueven la salida de las CTC para colonizar un tejido a distancia. Ahí, las células tumorales se adaptan y evaden el sistema inmune para generar una lesión metastásica. CTC= Células tumorales circulantes, CTD= Células tumorales diseminadas, NK= Natural killer (célula asesina natural), NET= trampas extracelulares de neutrófilos.

extracelulares del neutrófilo o NET) en un intento de destruirlas. Esto resulta infructífero, ya que cuando las CTC están interactuando con los vasos sanguíneos, estas redes solo consiguen afianzarlas aún más a la pared de los vasos sanguíneos para consumar la salida de estas hacia otros tejidos a distancia. Una vez que otro tejido es colonizado por células tumorales, a estas se les conoce como células tumorales diseminadas (CTD). Ahí, las células se adaptarán y evadirán nuevamente el sistema inmune, influenciando el medio que las rodea a su favor para más tarde generar una metástasis.

Detección de CTC y su implicación en la clínica

Una de las herramientas usadas actualmente en investigación como parte del monitoreo integral del paciente oncológico es la detección y cuantificación de las CTC, que pueden presentar características epiteliales, mesenquimales o hídricas siendo éstas últimas las más propensas a generar una metástasis. No obstante, el hecho que se detecten CTC en la SP de un paciente, no quiere decir que el mismo tenga una metástasis. De hecho, es sabido que las CTC en su forma individual, tienen pocas probabilidades de éxito en comparación con los clusters en cuanto a su posibilidad de generar una metástasis. Se estima que solo una de cada 10,000 CTC tiene la capacidad para generar una lesión de esta naturaleza. La detección de CTC y/o sus clusters, puede servir para evaluar el riesgo de metástasis y la respuesta a la quimioterapia. En general, es aceptado que la disminución de CTC en SP es señal de una buena respuesta al tratamiento. Actualmente la detección de CTC se usa con estos fines en patologías como el cáncer de mama, próstata y colorrectal, tanto para el monitoreo de tumores primarios como en la predicción de metástasis.

Una de las líneas de investigación del Laboratorio de Migración y Metástasis en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI se enfoca en establecer las técnicas de detección y estudio de las CTC para diferentes tipos de tumores sólidos. Además, estamos estudiando las estrategias que estas células emplean para diseminarse a otros tejidos. Esto tiene la finalidad de bloquear con fármacos a las moléculas que las CTC emplean para llegar a los tejidos que pretenden colonizar. Es importante destacar que a pesar de que existe en nuestro país la tendencia a prevenir enfermedades, también es fundamental establecer nuevos métodos que permitan al médico una mejor toma de decisiones para cada paciente. En este sentido, la cuantificación de CTC, así como la generación de conocimiento para intentar bloquear su salida de la SP, podría en el futuro constituir una estrategia para al menos retardar la aparición de una lesión metastásica.

REFERENCIAS

1. Lambert AW, et al. Cell. 168: 670–691 (2017). DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.037
2. Siegel RL, et al. CA Cancer J Clin. 70:145–164 (2020). DOI: 10.3322/caac.21601
3. Oberstein Paul, et al. Therap Adv Gastroenterol 2013 Jul; 6(4): 321-337. DOI: 10.1177/1756283X13478680
4. Piña-Sánchez P, et al. Cancer Control. Jan-Dec; 28:10732748211038735 (2021). DOI: 10.1177/10732748211038735
5. Olivier Gómez C, et al. Actas Urológicas Españolas. 34:3–5 (2010). DOI: 10.1016/S0210-4806(10)70002-4

AUTORES

Reyna Oregon

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

Eduardo Vadillo

Laboratorio de Migración y Metástasis. Instituto Mexicano del Seguro Social.
Ciudad de México. México.
Contacto: evadillo@hotmail.com