



MIGRACIÓN CELULAR: IMPLICACIONES EN EL CÁNCER DE MAMA

Autor: Javier González Argote¹

¹ Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN-CONICET-UBA), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Buenos Aires, Argentina.

jargote27@gmail.com; jargote@qb.fcen.uba.ar

Resumen

La migración celular es un proceso fundamental tanto durante el desarrollo embrionario como a lo largo de la vida del organismo. En organismos adultos, tiene gran importancia en los procesos homeostáticos tales como la respuesta inmune y la reparación de tejidos. La migración celular también puede contribuir a algunos procesos patológicos, incluyendo enfermedades vasculares, enfermedades inflamatorias crónicas y procesos metastáticos. En este caso del cáncer, existen dos variantes de la migración colectiva. En la primera variante, el núcleo del tumor se mantiene en el lugar de origen y emite extensiones de grupos celulares que mantienen el contacto con el núcleo del tumor. Esto se ha observado en cultivos celulares tumorales de colon, mama y melanomas. En el segundo tipo de migración colectiva de células cancerígenas, un grupo de células se delamina del tumor y migra una distancia mayor que en el caso anterior invadiendo nuevas zonas. Los glucocorticoides pueden afectar las vías moleculares y celulares en el cáncer de mama. El receptor de glucocorticoides se expresa en casi todos los subtipos de cáncer de mama, y en mayor medida en el subtipo triple negativo, difícil de tratar.



Introducción

La migración celular es un proceso fundamental tanto durante el desarrollo embrionario como a lo largo de la vida del organismo.

En organismos adultos, tiene gran importancia en los procesos homeostáticos tales como la respuesta inmune y la reparación de tejidos.

La migración celular también puede contribuir a algunos procesos patológicos, incluyendo enfermedades vasculares, enfermedades inflamatorias crónicas y procesos metastáticos.

Objetivos: Describir las implicaciones de la migración celular en el cáncer de mama (CM).

Materiales y métodos

Se realizó una revisión breve utilizando como fuente las bases de datos Scopus y PubMed. Se utilizaron los descriptores MESH: "Cell migration", "MDA-MB-321" y "glucocorticoid receptor". En una segunda etapa se escogieron los que trataban aspectos de interés para la investigación.

Resultados y discusión

Las células migratorias pueden moverse individualmente, mediadas por la actividad del citoesqueleto sin interacciones célula-célula con las células vecinas, o colectivamente, como grupos cohesivos que retienen las uniones célula-célula y coordinan la actividad del citoesqueleto entre las células vecinas y tejido circundante.

La migración unicelular es prototípica para mover los leucocitos para transitar a través y entre los tejidos como parte de su función de vigilancia; para las células del estroma que producen, depositan y reabsorben la matriz extracelular (MEC); y para células madre que pueblan nichos de tejido antes de la integración terminal y el anclaje.



In vivo, sobre la base de la morfología, la cinética y la función, dos tipos operativos de migración unicelular son el movimiento ameboide y el movimiento mesenquimatoso.

El movimiento colectivo ocurre cuando las células mantienen uniones célula-célula con sus células vecinas y se mueven como un grupo coordinado. En consecuencia, su morfología, dinámica y resultados colectivos están determinados por el tipo y la estabilidad de las uniones intercelulares y las condiciones del tejido extracelular.

Estos tipos de movimiento unicelular y colectivo subyacen a distintos mecanismos moleculares, que definen la especificidad, la resistencia mecánica y el recambio, y las consecuencias de las interacciones célula-célula y célula-matriz:

- Migración individual: actividad del citoesqueleto sin interacción célula-célula.
- Migración colectiva: como grupos cohesivos que retienen las uniones célula-célula y coordinan la actividad del citoesqueleto entre las células vecinas y tejido circundante.
- La migración celular también puede contribuir a algunos procesos patológicos, incluyendo enfermedades vasculares, enfermedades inflamatorias crónicas y procesos metastáticos.

Determinantes de la migración celular

La eficiencia, el propósito y el tipo de modo de migración al que una célula se adapta o mantiene en un contexto tisular particular están determinados por las propiedades celulares e intrínsecas de los tejidos; los que son adaptativo, coopera con otros módulos y responde a señales mecánicas y moleculares locales y globales.

Los determinantes intrínsecos a las células incluyen la organización y la dinámica del citoesqueleto, su conexión con los sitios de adhesión de la matriz y la célula, y la deformabilidad del cuerpo y el núcleo de la célula.

Estos determinantes son específicos del tipo de célula y adaptables, ya que responden a la activación, diferenciación y señalización ambiental de la célula.



Adhesión célula-matriz extracelular

El citoesqueleto de actina está corregulado con receptores de adhesión transmembrana, que forman adherencias no focalizadas, mal focalizadas o fuertemente focalizadas de diferente composición molecular y estabilidad.

En las células en movimiento, la adhesión a los sustratos es proporcionada principalmente por las integrinas y está modulada por moléculas de señalización de unión al sustrato, incluidos los proteoglicanos de la superficie celular, CD44 y receptores de dominio de discoidina (DDR).

Sobre la base de los tipos y la cantidad de receptores de adhesión disponibles, las células priorizan los sustratos para la migración frente al anclaje, con una fuerza de interacción intermedia que permite las tasas de migración más altas.

Las moléculas integradas y de señalización y adaptadores reguladas regulan el tipo y el tamaño de las adherencias, así como su complejidad molecular, capacidad de mecanotransducción y vida útil. Las interacciones célula-matriz no adherentes o débilmente adherentes proporcionan una interfaz física entre el cuerpo celular y el sustrato para soportar la fricción mecánica y la intercalación celular en entornos 3D. Las adherencias o complejos focales que contienen integrinas nacientes en el borde de ataque generan pequeñas fuerzas transitorias que median la captura inicial del sustrato de las células que avanzan. Las adherencias nacientes pueden crecer y estabilizarse aún más al enganchar la proteína talina adaptadora, seguido del reclutamiento de adaptadores citoesqueléticos adicionales (kindlin, paxillin) y moduladores de mecanosensores (vinculina, p130Cas). Con la participación adicional de miosina-IIA, las adherencias nacientes maduran en adherencias focales y apoyan la adhesión localmente creciente y la contractilidad celular mejorada. En el extremo superior del tamaño y la fuerza, las adherencias focales maduras interactúan con las fibras de tensión contráctil, proporcionan un anclaje estable al sustrato circundante, transmiten la fuerza de tracción y mantienen la activación de la integrina y la señalización de adhesión focal. La alta fuerza refuerza la señalización intracelular aguas abajo a través de la quinasa de adhesión focal (FAK), Src y Rac y RhoA, que definen conjuntamente el tamaño, la duración y la



fuerza de las adherencias. En consecuencia, la alta contractilidad celular es particularmente relevante durante el movimiento con baja adhesión, para controlar la actina cortical y la presión hidrostática, así como durante el movimiento con alta adhesión, para generar suficiente tensión entre las adherencias focales y lograr la retracción posterior.

Características de la matriz extracelular que regulan o modulan la migración celular

Las características clave de la matriz extracelular (ECM) pueden incluir al menos las siguientes categorías: topología ECM, incluidas pistas 1D o fibrillas ECM, hojas 2D (por ejemplo, membranas basales) y 3D ECM o tejido; composición molecular de la MEC (por ejemplo, contenido de colágeno, fibronectina, laminina, proteoglucanos, etc.); y concentración de cada componente ECM, que puede variar localmente.

Otras características interrelacionadas incluyen las siguientes: reticulación de ECM (covalente o no covalente); gradientes de rigidez (durotaxis) o concentración de ligando (haptotaxis); presencia y tamaño de espacios o poros dentro del entorno 3D, que puede ser modulada por remodelación local (por ejemplo, por proteasas o fuerza local que causa desplazamiento físico de componentes de ECM); rigidez de la ECM o sustrato de tejido; Elasticidad ECM, que puede ser lineal o no lineal y puede mostrar plasticidad variable; niveles de confinamiento de células mediadas por el ECM (por ejemplo, entre alineados Fibrillas de ECM o dentro de ECM denso). Las características o propiedades del microambiente local pueden superponerse; por ejemplo, aumentar la concentración de componentes de ECM puede aumentar la rigidez local y alterar el tamaño de los poros.

Adherencia célula-célula

Los contactos de célula a célula determinan si las células migran individualmente o como un grupo cohesivo. Las interacciones célula-célula están respaldadas por varios sistemas de receptores, que incluyen cadherinas, miembros de la familia



de inmunoglobulinas de las moléculas de adhesión (IgCAM) , conexinas, efrinas y receptores hepatocelulares (Eph) productores de eritropoyetina.

Las cadherinas se conectan al citoesqueleto de actina y microtúbulos a través de las moléculas adaptadoras α -catenina, β -catenina y p120-catenina bajo el control de señalización de Src, RhoA y Rac1.

Con particular relevancia cuando la función clásica de cadherina es baja, las IgCAM apoyan la unión transitoria de células entre células en movimiento y hacia las células que se encuentran en los tejidos, cooperan con las integrinas y apoyan la migración a través de la adhesión célula-célula, así como interacción célula-sustrato. En cooperación con las cadherinas, los receptores Eph y sus respectivos ligandos de efrina proporcionan señalización bidireccional entre las células, que modula la contractilidad de la actomiosina y entrega localmente señalización pro o antiadhesiva a las protuberancias celulares y las uniones célula-célula.

Deformidad celular

El movimiento celular a través del tejido 3D requiere la deformación del cuerpo celular, incluida la membrana plasmática, el citoplasma y el núcleo, que es el orgánulo más grande y rígido.

Mientras que la membrana y el citoesqueleto son muy adaptables y pueden fluir a través de poros muy pequeños ($<1 \mu\text{m}^2$ en sección transversal), la deformabilidad del núcleo en las células mononucleares se limita al 10% de la sección transversal relajada. La integridad mecánica y la deformabilidad del núcleo están controladas por la lámina nuclear, que está compuesta por filamentos intermedios de lamina tipo A / C y B. A través de las proteínas adaptadoras, incluidas las proteínas nesprins y SUN, la lámina nuclear interactúa aún más con el citoesqueleto de actina y, por lo tanto, participa en las respuestas mecánicas de toda la célula. La adaptación en la deformabilidad del núcleo se logra mediante dos mecanismos complementarios. La deformabilidad nuclear está respaldada por la lobulación morfológica o la segmentación en granulocitos, lo que permite una adaptación particularmente flexible de la forma nuclear durante el paso a través de poros muy pequeños, como el tejido



intersticial denso y la membrana basal. Además, la regulación negativa de la lamina tipo A / C, que ocurre en los neutrófilos durante la maduración terminal, apoya la deformación celular efectiva, la circulación y la inmigración a los tejidos. Por lo tanto, las células en movimiento pueden generar diferentes tipos y grados de interacciones célula-célula y célula-matriz y la deformación del cuerpo celular en respuesta a los sustratos encontrados.

Migración celular colectiva

La migración celular colectiva (CCM) es un proceso fascinante durante el cual varias células se mueven de manera coordinada influenciadas por sus vecinos y al mismo tiempo reaccionan a las señales ambientales. La CCM ocurre en muchos contextos diferentes: la CCM in vitro se observa en el cultivo de monocapas epiteliales y glándulas mamarias 3D.

Si bien se ha realizado un trabajo significativo en el estudio de los movimientos unicelulares, se ha sugerido que la migración colectiva en cáncer puede ser la forma clínicamente predominante de migración metastásica. Estudios recientes han demostrado que las células tumorales que migran colectivamente son más agresivas y tienen una mayor capacidad de supervivencia en respuesta a la quimioterapia. Es importante destacar que la migración colectiva no es exclusiva de la invasión de cáncer metastásico. Ocurre en una variedad de contextos in vivo, incluida la embriogénesis y la cicatrización de heridas.

Las células pueden migrar colectivamente utilizando una variedad de modos que incluyen láminas, hebras, tubos y grupos. La migración colectiva es distinta de la migración de células individuales principalmente porque las células permanecen conectadas durante todo el proceso, manteniendo intactas las uniones célula-célula durante el movimiento y, en última instancia, muestran patrones migratorios que son fundamentalmente diferentes de los patrones migratorios de células individuales. In vivo, las colecciones de células tumorales crecen, depositan la matriz, realinean las fibras de la matriz y excretan los factores de crecimiento para causar estrés mecánico y una mayor proliferación celular.

Estos cambios multifacéticos en el ECM no se pueden recrear en un sistema de modelo 2D y, como resultado, se necesitan sistemas para investigar las



interacciones celulares en 3D. Dados los numerosos modos de migración colectiva que ocurren in vivo, se han desarrollado varias plataformas in vitro, incluidos modelos esferoidales y modelos organoides.

Migración celular y mitocondrias

La evidencia reciente ha arrojado una luz sobre el papel crucial de uniportador de calcio mitocondrial (MCU) y sus reguladores en la migración celular.

Independientemente del papel de MCU en la migración de células cancerosas, diferentes estudios han destacado el papel de la homeostasis mitocondrial de Ca^{2+} en la polarización y la quimiotaxis de las células inmunes.

El MCU está involucrado en la remodelación del citoesqueleto, sin embargo, queda por descubrir todo el mecanismo de su impacto en la migración celular. Hasta ahora, se han investigado las conexiones no exclusivas entre la producción de ATP y ROS y la regulación de la señal de Ca^{2+} citosólica. Para dilucidar completamente estos mecanismos, será importante descifrar el papel potencial de maquinaria de absorción de calcio mitocondrial

(MCUM) en la formación / intensidad de fluctuación del Ca^{2+} , pero también el impacto de MCUM en la dinámica mitocondrial en el borde de ataque durante la migración celular.

Finalmente, el hecho de que la MCU se sobreexpresa en pacientes con cáncer de mama y la clara evidencia que vincula la MCU con la invasión y el crecimiento del cáncer, apunta a la absorción mitocondrial de Ca^{2+} como un objetivo terapéutico potencial en los cánceres altamente proliferativos.

Migración celular y cáncer

En este caso del cáncer, existen dos variantes de la migración colectiva.

En la primera variante, el núcleo del tumor se mantiene en el lugar de origen y emite extensiones de grupos celulares que mantienen el contacto con el núcleo del tumor. Esto se ha observado en cultivos celulares tumorales de colon, mama y melanomas.



En el segundo tipo de migración colectiva de células cancerígenas, un grupo de células se delamina del tumor y migra una distancia mayor que en el caso anterior invadiendo nuevas zonas.

Migración celular y Cáncer de mama

Nuestra comprensión de la biología del cáncer de seno y nuestra capacidad para manipular los cánceres de seno han crecido exponencialmente en los últimos 20 años. Gran parte de esa expansión se ha centrado en el papel de los esteroides en la conducción de estas neoplasias. Inicialmente, esta investigación se centró en los receptores de estrógenos y progesterona, y más recientemente en las acciones de andrógenos en los cánceres de mama.

Los glucocorticoides tienen el potencial de desempeñar múltiples funciones en la regulación de los cánceres de mama, incluido su control de la diferenciación celular, la apoptosis y proliferación. Más allá de esto, también actúan como un integrador maestro de homeostatos de órganos en relación con los ritmos circadianos y las respuestas al estrés. Por lo tanto, una mejor comprensión de los glucocorticoides y el cáncer de seno podría ayudar a explicar algunos de los vínculos epidemiológicos entre la interrupción circadiana y/o el estrés y el desarrollo del cáncer de seno.

Finalmente, los glucocorticoides se usan actualmente durante el tratamiento quimioterapéutico en la terapia contra el cáncer de mama y, sin embargo, los resultados de varios estudios sugieren que esto puede tener un impacto adverso en el éxito del tratamiento. Esta revisión tiene como objetivo resumir la evidencia actual de los glucocorticoides como actores en el cáncer de mama y luego sugerir futuros enfoques esenciales para determinar el papel de los glucocorticoides en esta enfermedad.

Resumen de interacciones de GR o interacciones sugeridas en la mama:

- Los glucocorticoides circulantes pueden ingresar a una amplia gama de tipos de células que expresan el receptor de glucocorticoides. A su vez, esto puede causar una interacción paracrina que determina la biología del tumor.



- Una vez dentro de la célula, múltiples procesos gobiernan la unión de los glucocorticoides a GR, así como la actividad nuclear de GR. Metabolismo local de glucocorticoides por 11β HSD1 y 2 disponibilidad de ligando regulada, la capacidad de respuesta a GR se ve afectada por la unión del cofactor y la fosforilación de proteínas, finalmente, la importación y exportación nuclear de GR puede ayudar a regular su actividad.
- En el núcleo, múltiples modos de unión a GR pueden conducir a diferentes resultados transcripcionales. De izquierda a derecha; La unión homodimérica se asocia con mayor frecuencia con la transcripción génica, la unión monomérica (a veces denominada anclaje, donde el GR ligado se asocia indirectamente con el ADN a través de proteínas intermedias) se asocia con mayor frecuencia a la represión génica, las acciones no ligadas de GR se asocian con la regulación positiva de GR y colesterol rutas de transcripción, así como interacciones con otros factores nucleares que ha variado los efectos en la transcripción.

HER-2 (HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR)

El HER-2 es un oncogén que pertenece a la familia de los factores de crecimiento epidérmico, se encuentra ubicado en el cromosoma 17 y está amplificado y sobre expresado en el 30 % de las pacientes con CM. La familia de los factores de crecimiento epidérmico está compuesta por 4 receptores de membrana asociados a la tirosina-quinasa, los 4 poseen un dominio extracelular que sirve de ligando, uno transmembrana y otro intracelular que tiene actividad tirosina-quinasa. El HER-2 se puede dimerizar con cualquiera de los 3 receptores de membrana, y al dimerizarse, fosforila la tirosina-quinasa e inicia señales de transducción corriente abajo que activan las MAP-quinasas (quinasas activadas por mitógenos), la vía de la mTOR y otras vías responsables de la proliferación, supervivencia, movilidad, invasividad y apoptosis de la célula. Estas vías están estrechamente reguladas para prevenir el crecimiento incontrolado. La sobreexpresión del HER-2 se evalúa por técnicas inmunohistoquímicas, las cuales miden la cantidad de proteínas presentes, y la amplificación se estudia a través de la hibridización y fluorescencia in situ que cuantifica las copias del gen. El



trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor HER-2 y el pertuzumab es otro monoclonal que impide la dimerización del HER-2 con otros receptores. El lapatinib es un inhibidor de la tirosina-quinasa con lo cual se impide la señalización corriente abajo del HER-2. Estos 3 medicamentos se han aprobado para el tratamiento del CM que sobre expresa el receptor HER-2.

RECEPTOR DE ESTRÓGENO (RE)

Los RE son un grupo de proteínas localizadas en el interior de la célula, las cuales son activadas por el estrógeno. Existen 2 clases de RE: RE nucleares (α y β) y los RE de membranas. Los RE α y β son codificados por genes independientes. Una vez activado el receptor por el estrógeno, forman un complejo que se acopla en diferentes genes del ADN junto a varios cofactores. Esta unión activa la síntesis de ARN mensajeros y por consiguiente la síntesis de proteínas responsables de la replicación del ADN, la división y proliferación celular de la glándula mamaria. Durante estos procesos se pueden generar errores en el ADN, que si no se corrigen pueden originar CM. Además, el metabolismo del estrógeno genera productos genotóxicos que pueden actuar como carcinógenos en la célula de la glándula mamaria. Los RE se encuentran sobre expresados en el 70 % de las pacientes con CM, y esto hecho le confiere a estas pacientes un mejor pronóstico; además, permite el uso de la terapia hormonal con tamoxifeno o inhibidores de aromataza los cuales constituyen uno de los tratamientos más efectivos para este grupo de pacientes.

mTOR (MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN)

La mTOR es una vía de señalización muy importante en la célula, la cual es activada por la insulina, aminoácidos (principalmente leucina), factores de crecimiento, ácido fosfatídico y estrés oxidativo. Una vez activada la mTOR, se producen señales de transducción corriente abajo responsables del incremento de la síntesis de proteínas, metabolismo, proliferación, crecimiento y supervivencia celular. Esta vía está controlada por el gen supresor PTEN, por lo tanto, si este gen muta, se incrementan todas las señales de transducción de esta vía. La



mTOR interactúa con el RE, y se ha descrito un novedoso mecanismo de resistencia al tratamiento hormonal debido a una señalización aberrante a nivel de la mTOR. Un sustrato de la mTOR, la S6 quinasa 1, fosforila y bloquea la activación del dominio 1 del RE. Actualmente se ha desarrollado el everolimus, el cual es capaz de inhibir la mTOR, y de esta manera revertir la resistencia al tratamiento hormonal.

Conclusiones

La migración celular colectiva es un fenómeno biológico generalizado, en el que grupos de células adherentes altamente coordinadas se mueven de una manera polarizada. Este modo de migración es una característica distintiva de la morfogénesis de tejidos, durante su desarrollo o reparación, así como de la propagación en el cáncer.

La biología del cáncer de mama es actualmente imprescindible para poder entender su comportamiento y las estrategias terapéuticas actuales.

Bibliografía

- Fietz, E. R., et al. (2017). Glucocorticoid resistance of migration and gene expression in a daughter MDA-MB-231 breast tumour cell line selected for high metastatic potential. *Scientific reports*, 7, 43774. <https://doi.org/10.1038/srep43774>
- Hernández, D.E. (2016). Biología del cáncer de mama. *Rev Venez Oncol*, 28(3), 188-200.
- Koedoot, E., et al. (2019). Uncovering the signaling landscape controlling breast cancer cell migration identifies novel metastasis driver genes. *Nature communications*, 10(1), 2983. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11020-3>
- Lintz, M., Muñoz, A., & Reinhart-King, C. A. (2017). The Mechanics of Single Cell and Collective Migration of Tumor Cells. *Journal of biomechanical engineering*, 139(2), 0210051–0210059. <https://doi.org/10.1115/1.4035121>
- McNamara, K. M., Kannai, A., & Sasano, H. (2018). Possible roles for glucocorticoid signalling in breast cancer. *Molecular and cellular endocrinology*, 466, 38–50. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.07.004>



- Norden, C., & Lecaudey, V. (2019). Collective cell migration: general themes and new paradigms. *Current opinion in genetics & development*, 57, 54-60.
- Paupe, V., & Prudent, J. (2018). New insights into the role of mitochondrial calcium homeostasis in cell migration. *Biochemical and biophysical research communications*, 500(1), 75–86. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.05.039>
- Te Boekhorst, V., Preziosi, L., & Friedl, P. (2016). Plasticity of cell migration in vivo and in silico. *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 2016 32:1, 491-526
- VanderVorst, K., Dreyer, C. A., Konopelski, S. E., Lee, H., Ho, H. Y. H., & Carraway, K. L. (2019). Wnt/PCP signaling contribution to carcinoma collective cell migration and metastasis. *Cancer Research*, 79(8), 1719-1729.
- Yamada, K. M., & Sixt, M. (2019). Mechanisms of 3D cell migration. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 20(12), 738–752. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0172-9>



Anexos

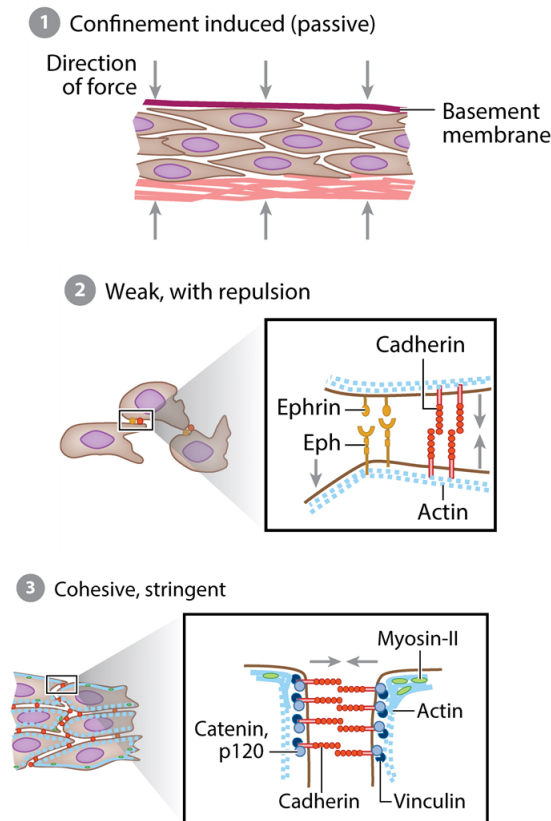


Figura 1. Tipos de adherencia célula-célula. Modificado de: Te Boekhorst, V., Preziosi, L., & Friedl, P. (2016). Plasticity of cell migration in vivo and in silico. Annual Review of Cell and Developmental Biology 2016 32:1, 491-526

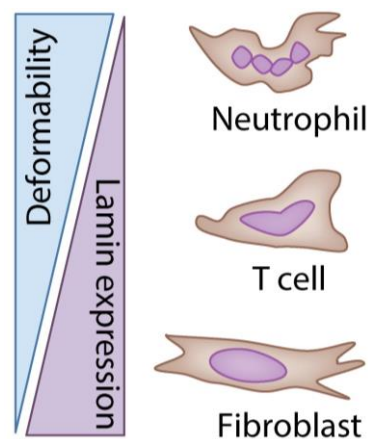


Figura 2. Deformidad celular según tipo celular. Te Boekhorst, V., Preziosi, L., & Friedl, P. (2016). Plasticity of cell migration in vivo and in silico. Annual Review of Cell and Developmental Biology 2016 32:1, 491-526