



**Universidad**  
Zaragoza

# TRABAJO FIN DE GRADO

El microambiente tumoral:  
diana para terapias más eficaces.

The tumor microenvironment:  
Target for more effective therapies.

**Autora:** Carolina Jiménez Ayensa

**Directora:** Sara Oliván García

Facultad de Medicina 2023



## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE</b>	4
<b>2. ABSTRACT Y KEYWORDS</b>	5
<b>3. ABREVIATURAS</b>	6
<b>4. OBJETIVOS</b>	7
<b>5. METODOLOGÍA</b>	8
<b>6. INTRODUCCIÓN AL CÁNCER</b>	9
<b>7. MICROAMBIENTE TUMORAL (TME)</b>	
7.1. DEFINICION Y PRINCIPALES COMPONENTES	12
7.2. MATRIZ EXTRACELULAR	13
7.3. COMPONENTES CELULARES	
A) Fibroblastos	14
B) Células endoteliales	15
C) Macrófagos	16
D) Neutrófilos	16
E) Células T	17
F) Células B	17
G) Células NK	17
H) Otras células:	
- Células dendríticas	18
- Células estrelladas	18
- Adipocitos	18
- Células madre mesenquimales	18
- Pericitos	18
7.4. OTROS ELEMENTOS ESENCIALES	
A) Redes vasculares	19
B) Exosomas	19
7.5. MICROAMBIENTES ESPECIALIZADOS DEL TME	
A) Nicho hipóxico	20
B) Microambiente ácido	22
C) Microambiente inflamatorio	22
D) Microambiente innervado	23
<b>8. TME COMO DIANA TERAPEÚTICA</b>	23
<b>9. CONCLUSIONES</b>	25
<b>10. BIBLIOGRAFÍA</b>	25



## 1. RESUMEN

Clásicamente el término cáncer o tumor hacía referencia a un grupo de células que presentaban un crecimiento descontrolado debido a un fallo en sus mecanismos de comunicación celular. En este contexto más o menos simple de la patología, su tratamiento, se centraba en la cirugía, quimioterapia o radioterapia; incluso, una combinación de ambas para lograr una mayor eficacia del tratamiento.

En los últimos años, sin embargo, la definición del término cáncer se ha ampliado gracias a la caracterización del microambiente tumoral y el conocimiento del papel que juega cada uno de sus componentes tanto en la génesis del tumor, como posteriormente, en el desarrollo tumoral. Gracias a ello, se presentan nuevas oportunidades de tratamiento al poder inferir directamente en otras células presentes en el microentorno (no solo las tumorales) y poder modificar la progresión del tumor e incluso su capacidad de metastatizar, cambiando el curso evolutivo de la enfermedad.

En este sentido es fundamental, además, caracterizar los distintos microambientes especializados dentro del TME para identificar los puntos clave en los que poder intervenir para hacer terapias cada vez más específicas, eficaces y adaptadas a cada paciente.

**Palabras clave:** microambiente tumoral, terapia dirigida, inmunoterapia, células sistema inmunitario, matriz extracelular, hipoxia, CAF, tumorigénesis, angiogénesis tumoral, exosomas, microambiente especializado, resistencia a los medicamentos, inhibidores punto de control.

## 2. ABSTRACT

Classically, the term cancer or tumor referred to a group of cells that showed uncontrolled growth due to a failure in their cellular communication mechanisms. In this more or less simple context of the pathology, its treatment focused on surgery, chemotherapy or radiotherapy; even a combination of both to achieve greater treatment efficacy.

In recent years, however, the definition of the term cancer has expanded thanks to the characterization of the tumor microenvironment and the knowledge of the role played by each of its components both in the genesis of the tumor, and subsequently, in tumor development. Thanks to this, new treatment opportunities are presented by being able to directly infer on other cells present in the microenvironment (not only tumor cells) and be able to modify the progression of the tumor and even its ability to metastasize, changing the evolutionary course of the disease.

In this sense, it is also essential to characterize the different specialized microenvironments within the TME to identify the key points at which to intervene to make therapies increasingly specific, effective and adapted to each patient.

**Keywords:** tumor microenvironment, targeted therapy, immunotherapy, immune system cells, extracellular matrix, hypoxia, CAF, tumorigenesis, tumor angiogenesis, exosomes, specialized microenvironment, drug resistance, checkpoint inhibitors.

### 3. ABREVIATURAS

TME: microambiente tumoral

MEC: matriz extracelular

CAF: fibroblastos asociados al cáncer

MSC: células madre mesenquimales

CAM: macrófagos asociados al cáncer

TAN: neutrófilos asociados al cáncer

MMP: metaloproteinasas de matriz

CÉLULAS NK: Células asesinas naturales

TGF- $\beta$ : Factor de crecimiento transformante  $\beta$

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas

HIF-1 $\alpha$ : factor alfa inducible por hipoxia

IL-2: Interleucina 2

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

IL-10: Interleucina 10

IL-18: Interleucina 18

#### **4. OBJETIVOS**

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es caracterizar el microambiente tumoral (TME) y estudiar sus componentes, así como sus características físico-químicas con el fin de identificar nuevas dianas terapéuticas que permitan aplicar tratamientos más eficaces diseñados específicamente para cada paciente.

Para ello se establecen los siguientes objetivos específicos:

- Caracterizar los principales componentes del microentorno tumoral (a nivel celular y a nivel de la matriz extracelular) y la función que desempeñan.
- Conocer las características físico-químicas específicas del microentorno tumoral y su potencialidad como dianas terapéuticas.
- Introducir los avances actuales en la orientación terapéutica del TME.



## 5. METODOLOGÍA

Para la realización de esta revisión se ha llevado a cabo una búsqueda electrónica en el gestor bibliográfico PubMed, a través de los descriptores Mesh: “microambiente tumoral”, “tumorigénesis”, “terapia dirigida”, “inmunoterapia”, “células sistema inmunitario”, “matriz extracelular”, “hipoxia”; “CAF”, “angiogénesis tumoral”, “esoxomas”, “microambiente especializado”, “resistencia a los medicamentos”, “inhibidores punto de control” y empleándose además los operadores booleanos “AND” y “OR”.

Se filtraron artículos mediante la selección de aquellos que fuesen revisiones, seleccionando, principalmente, los realizados en los últimos 5 años y obteniéndose publicaciones relevantes para el tema a tratar.

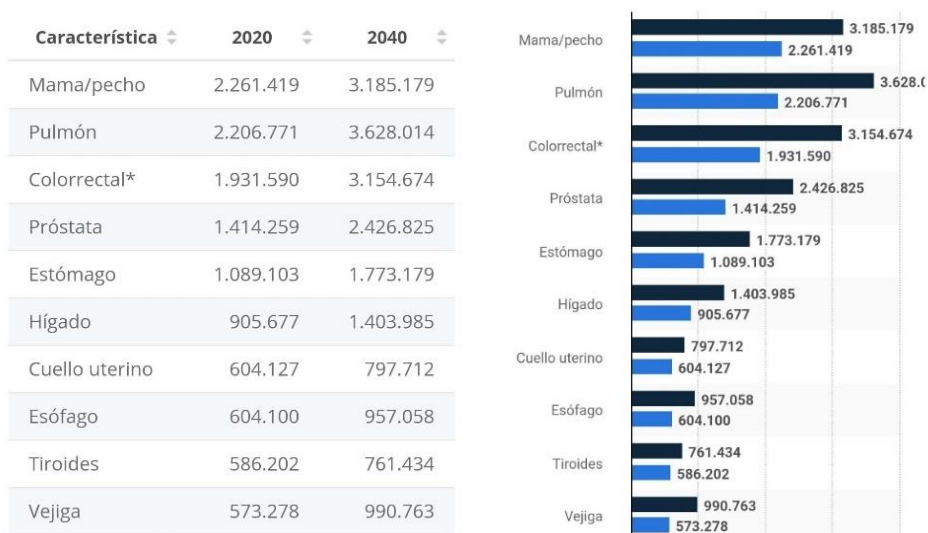
También se han consultado los datos proporcionados por la Asociación Española Contra el Cáncer y la Organización Mundial de la Salud, y la información existente en el Instituto Nacional del Cáncer, para tener una visión general, de la incidencia y prevalencia del cáncer.

## 6. INTRODUCCIÓN AL CÁNCER:

Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer es la principal causa de muerte en el mundo, casi 10 millones de fallecidos en 2020. Aproximadamente, 1 de cada 6 muertes que se registran es causada por cáncer. [1]

Los tipos de cáncer que causaron un mayor número de fallecimientos en 2020 fueron: el cáncer de pulmón con 1,8 millones de defunciones, 916.000 por cáncer colorrectal 830.000 por cáncer hepático, 769.000 por cáncer gástrico y 685.000 fallecimientos por cáncer de mama. [1]

Aunque éstos varían en función de cada país, los tipos de cáncer más comunes son los de mama, pulmón, colorrectal y próstata (Ver figura 1).

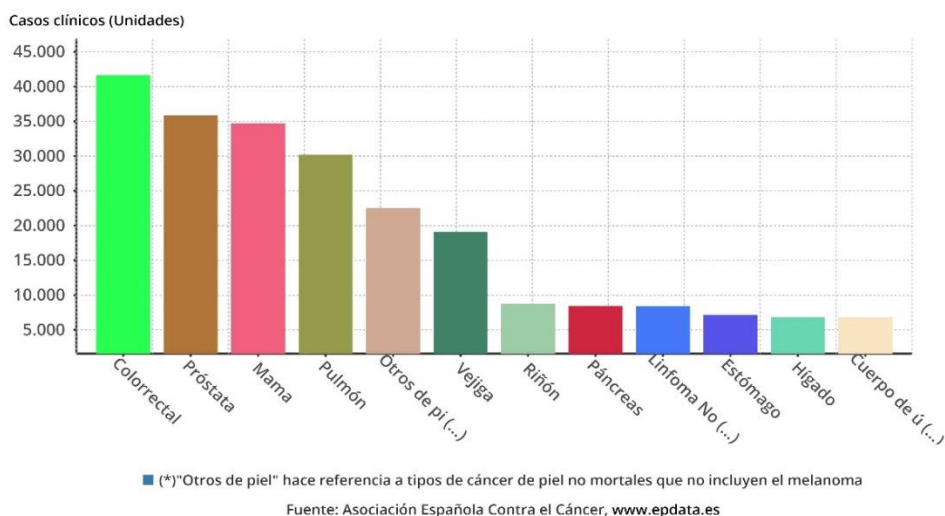


**Figura 1.** Datos y gráficas que muestran los tipos de cáncer con mayor número de nuevos casos detectados a nivel mundial en 2020 y 2040. Fuente: ©Statista 2023

En 2020, el cáncer de mama se sitúa en el primer puesto en cuanto a casos detectados con más de 2.26 millones de casos y se prevé que continúe a la cabeza de la prevalencia mundial de cáncer para 2040. [1]

En el caso concreto de nuestro país, los tipos de cáncer más frecuentes, de forma global, sin tener en cuenta el sexo, son el cáncer colorrectal, el de próstata y el de mama (ver figura 2) [2]

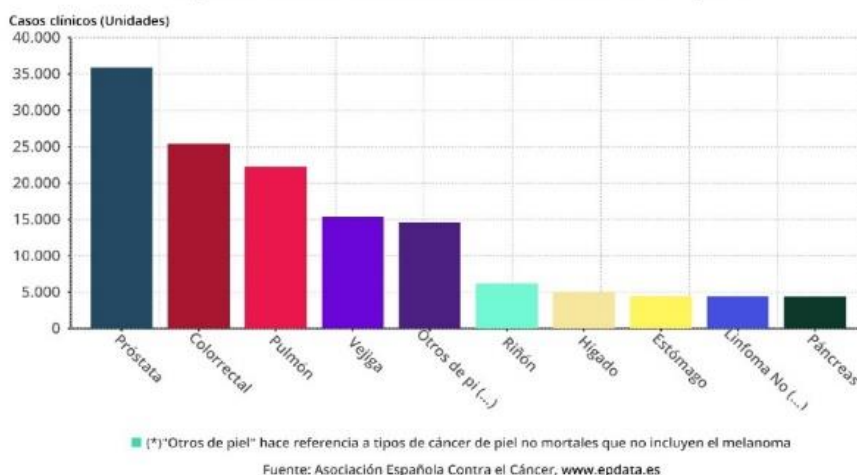
### Los tipos de cáncer más frecuentes en la sociedad española



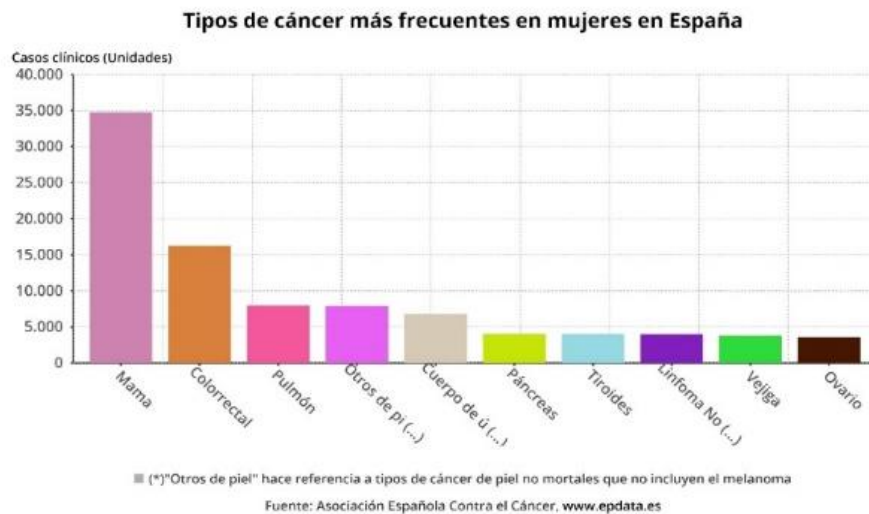
**Figura 2.** Gráfica con los tipos de cáncer más frecuente en España. Fuente: Asociación Española Contra el Cáncer, [www.epdata.es](http://www.epdata.es).

Si se separan por sexo los datos, de los tipos de cáncer que afectan a los hombres en España, el más frecuente es el de próstata, seguido del cáncer colorrectal y el de pulmón (Ver figura 3) [2]. En cuanto a los tipos de cánceres que más frecuentemente presentan las mujeres en España, encontramos en primero el cáncer de mama, seguido del cáncer colorrectal y del cáncer de pulmón. (Ver figura 3) [2]

### Tipos de cáncer más frecuentes en hombres en España



**Figura 3.** Gráfica con los tipos de cáncer más frecuente en hombres en España. Fuente: Asociación Española Contra el Cáncer, [www.epdata.es](http://www.epdata.es).



**Figura 4.** Gráficas con los tipos de cáncer más frecuente en mujeres en España. Fuente: Asociación Española Contra el Cáncer, [www.epdata.es](http://www.epdata.es).

### OPCIONES TERAPEUTICAS GENERALES CONTRA EL CÁNCER.

Hasta hace unos años las principales terapias frente al cáncer se centraban en:

- CIRUGÍA: Consiste en extirpar el tumor, o parte del mismo, al paciente.
- QUIMIOTERAPIA: Usa fármacos para destruir las células cancerosas.
- RADIOTERAPIA: Se sirve de altas dosis de radiación para destruir células cancerosas y reducir el tamaño de tumores.

Sin embargo, en los últimos años, nuevos abordajes terapéuticos han surgido con el objetivo de alcanzar una mejor efectividad y especificidad como:

- INMUNOTERAPIA: Es un tipo de terapia biológica que utiliza sustancias producidas por el organismo vivo para ayudar al sistema inmune a combatir el cáncer.
- TERAPIA DIRIGIDA: Actúa sobre los cambios en las células cancerosas que promueven la formación, multiplicación y diseminación de las células cancerosas.

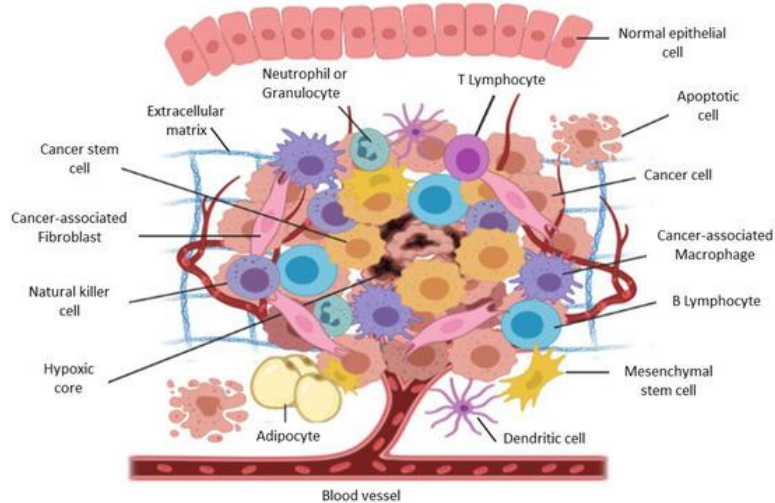
- OTROS TRATAMIENTOS: Terapia hormonal, trasplante de células madre, terapia de hipertermia, terapia fotodinámica. [3]

## 7. MICROAMBIENTE TUMORAL

### 7.1. DEFINICION Y PRINCIPALES COMPONENTES

Los tumores son más que células tumorales, también incluyen células estromales que han sido reclutadas, células madre, células del sistema inmune y el componente no celular que es la matriz extracelular (MEC) conformando todo ello lo que se conoce como el TME. [4]

Es necesario destacar que las células del estroma y la MEC participan activamente en la tumorigénesis y además tienen un papel ambivalente. En las etapas iniciales su función es antitumoral, pero con el tiempo contribuirán a la progresión del cáncer, haciéndose protumorales. [4]



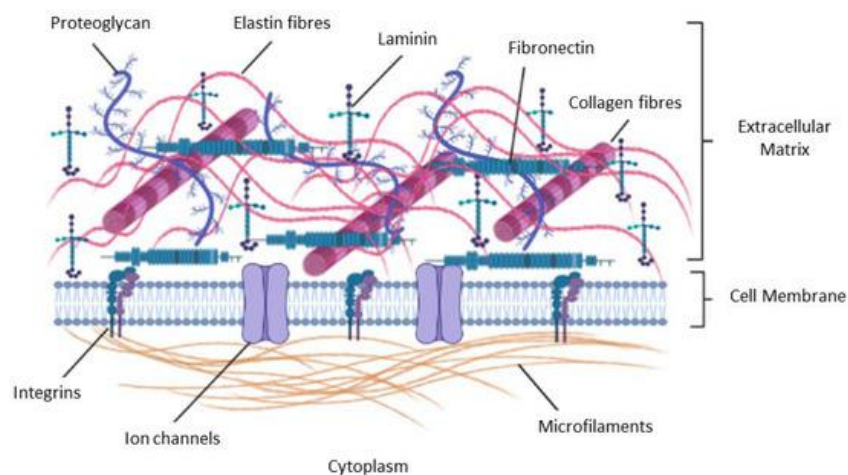
**Figura 5.** Componentes del microambiente tumoral y su contribución durante la tumorigénesis. [4]

En general, en el proceso de la tumorigénesis es característico que se produzca inestabilidad y mutaciones genómicas, crecimiento celular sin restricciones, evasión de supresores del crecimiento, resistencia a la muerte celular, aumento de la inflamación, del metabolismo y de la angiogénesis, y capacidad para promover la invasión de tejidos y metastatizar. [5,6]

## 7.2. MATRIZ EXTRACELULAR (MEC)

La MEC es un componente clave del TME, forma la parte estructural sobre la que se disponen la parte celular del TME. Se compone principalmente de colágeno, que proporciona soporte estructural a las células tumorales y regula procesos como la adhesión de las células tumorales, el apoyo a la quimiotaxis y la migración; y macromoléculas. los componentes de la MEC son producidos por los fibroblastos asociados al cáncer (CAF), es una subpoblación de fibroblastos residentes y activados. (Ver figura 5). [4].

Su composición varía, dependiendo de la etapa de la tumorigénesis [4] en la que se encuentre y son enzimas como las metaloproteinasas de la matriz, entre otras, las que llevan a cabo estas variaciones. Los cambios que se producen en la composición y elasticidad de la MEC influyen en el crecimiento de las células tumorales, la supervivencia y la resistencia a la terapia. [8].



**Figura 6.** Los componentes de la MEC incluyen proteoglicanos, polisacáridos, glicoproteínas y colágenos. Estos 2 últimos son ligandos de las integrinas y desempeñan funciones clave en la señalización de las células tumorales necesarias para la supervivencia. [4].

La MEC también actúa como almacén de quimiocinas, citocinas y factores de crecimiento (TGF- $\beta$ , VEGF y PDGF), que desempeñan un papel importante en la creación de un microambiente tumoral inmunosupresor, promoviendo así la tumorigénesis. [9]. Los cambios ligados a enzimas en la composición y los niveles de MEC facilitan la migración de células tumorales a través de la creación de “poros” que permiten a las células tumorales invadir tejidos próximos e incluso viajar a otros más distantes. El aumento de la producción de colágeno (tipo I) y la rigidez resultante influye también en la señalización mediada por integrinas y la supervivencia de las células

tumorales. [4]. En tumores sólidos, la MEC puede suponer más de la mitad de la masa tumoral y esto suele relacionarse con una mala supervivencia del paciente,

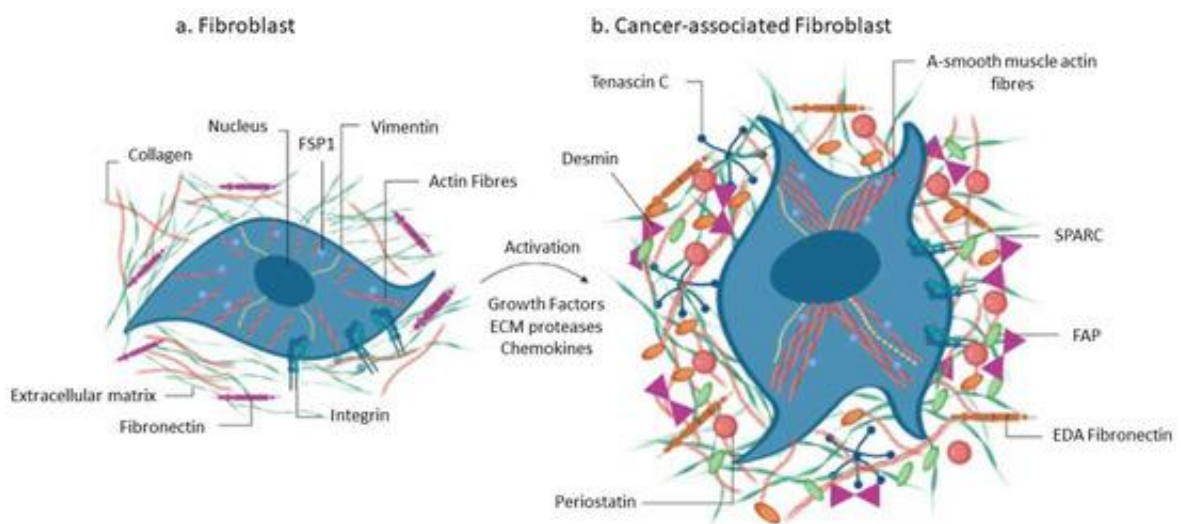
Otro factor a tener en cuenta también es que la MEC es clave para la vascularización del tumor [10]. Conforme la MEC sintetiza más colágeno y se torna más densa, más rígida; los vasos sanguíneos disminuyen y quedan más comprimidos, limitando el flujo sanguíneo y de fármacos en el interior del TME. [4].

Además, La MEC puede ser un obstáculo físico para la distribución de fármacos en el interior de los tumores [11], es decir, se produce un “secuestro de fármacos” mediante la unión directa a las moléculas de la MEC; promoviendo el desarrollo de resistencias a la terapia.

### 7.3. COMPONENTES CELULARES

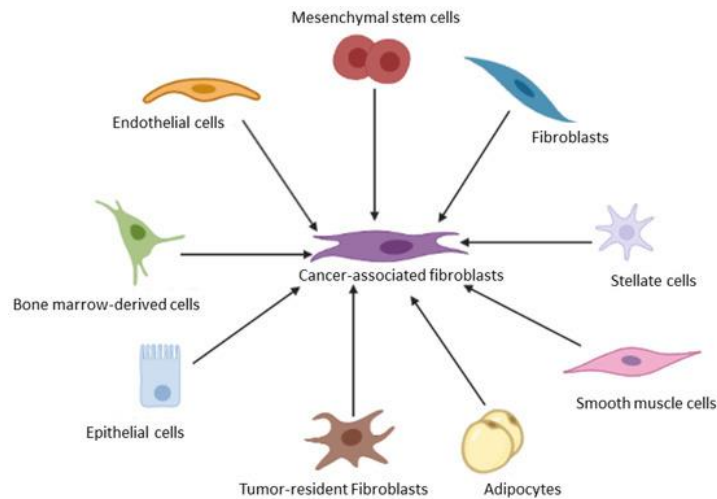
#### A) Fibroblastos

Inicialmente, son células con un carácter antitumoral ya que participan en la síntesis de la MEC, que rodea y aísla las células tumorales del tejido normal durante las primeras etapas de la tumorigénesis. Con el tiempo, una subpoblación de fibroblastos activados, denominados fibroblastos asociados al cáncer (CAF), obtienen un fenotipo miofibroblástico caracterizado porque llevan a cabo una mayor síntesis de ECM y la liberación de factores protumorales (Ver figura 6). [4].



**Figura 7.** Transformación de fibroblasto a CAF. [4].

Existen numerosos subgrupos de CAF con fenotipos y funciones contrastadas dentro del TME, es decir, son células con una gran heterogeneidad. Dicha heterogeneidad, está relacionada con la etapa de desarrollo del tumor y también se ha demostrado que estas células pueden derivar de células tan diversas como las endoteliales, fibroblastos o incluso epiteliales entre otras (ver figura 7). [4]



**Figura 8.** El origen de los CAF varía desde fibroblastos residentes en tejidos, pericitos y células endoteliales hasta células madre mesenquimales. [4].

## B) Células endoteliales

Son las células encargadas de iniciar la formación de nuevos vasos sanguíneos durante la tumorigénesis. Constituyen el endotelio capilar (capa más interna de los vasos sanguíneos) [12] cuya función es separar la sangre de los tejidos y suministrar nutrientes, iones y agua. Igualmente tiene un papel importante en la eliminación de los productos de desecho y metabolitos tóxicos.

Las células endoteliales también pueden sufrir una "transición endotelial a mesenquimatosa" [4] para convertirse en CAFs. En esta transición intervienen factores de crecimiento, incluido el TGF- $\beta$ . [13].

Las células endoteliales asociadas al cáncer promueven la tumorigénesis al presentar un perfil inmunosupresor, la síntesis de factores de crecimiento y el favoreciendo del comportamiento migratorio de las células tumorales; también ayudan a la infiltración de células mieloides inmunosupresoras en los tumores y pueden modular la inmunidad antitumoral. [4]



Además, las células endoteliales asociadas al cáncer presentan una mayor capacidad angiogénica que conlleva a una mayor resistencia a los medicamentos en comparación con las células endoteliales normales. [14,15]

### C) Macrófagos

Estos macrófagos proceden de la diferenciación de monocitos circulantes. Forman parte del sistema inmunológico innato y realizan funciones de presentación de antígenos y fagocitosis, y participan también en la reparación de tejidos y el proceso de cicatrización.

Existen 2 tipos principales de macrófagos, los M1 y los M2. Los macrófagos M1 predominan en las etapas iniciales de la tumorigénesis donde llevan a cabo la fagocitosis de los patógenos y presentan antígenos. [4]. Por otro lado, En las zonas profundas del tumor, donde se sabe que hay falta de oxígeno y en presencia de distintas citoquinas, se promueven el tipo M2 de macrófagos. [4]. Estos macrófagos participan activamente en la supresión del sistema inmunológico y la cicatrización de heridas.

La infiltración de los macrófagos en los tumores se lleva a cabo durante todo el proceso de tumorigénesis y los macrófagos pueden llegar a alcanzar hasta un tercio de la masa del tumor en algunas etapas. Se sabe que niveles elevados de macrófagos dentro de los tumores se asocian con bajas tasas de supervivencia en varios tipos de cáncer, [17,18] debido a la promoción de la angiogénesis mediante la liberación de citoquinas que promueven la formación de nuevos vasos sanguíneos.

### D) Neutrófilos

La inflamación asociada al tumor provoca la acumulación de neutrófilos en el TME. La composición de quimiocinas/citocinas del TME determina el fenotipo antitumoral (N1) o protumoral (N2) de los neutrófilos asociados a tumores (TAN) [7]. Así, en las últimas etapas del desarrollo del tumor, se produce una elevada infiltración de los neutrófilos N2 que favorecen el crecimiento y la progresión del tumor. [19,20]

Por otro lado, las células tumorales secretan IL-8 en el TME y ésta estimula a los neutrófilos para que liberen arginasa, responsable de degradar la arginina, que es esencial en la activación y proliferación de las células T. De igual manera, al regular la secreción de la IL-18, también suprimen la activación de las células NK; por tanto, los TAN contribuyen sustancialmente a la progresión tumoral, la invasión y la angiogénesis.

#### E) Células T

Se han identificado distintas poblaciones de células T dentro del TEM en distintas etapas del desarrollo del tumor.

Las **células T citotóxicas** con receptores específicos identifican antígenos anormales expresados en células tumorales, se unen a ellas y las destruyen. También desempeñan un papel clave en la prevención de la neoformación de vasos sanguíneos mediante la liberación de la citoquina pleiotrópica interferón-gamma. Por lo tanto, las células T citotóxicas demuestran un comportamiento antitumoral dentro del microambiente tumoral. [21]

Las **células T CD4+** participan en las respuestas inmunitarias dentro del microambiente tumoral y con el tiempo se diferencian en varias células. Por ejemplo, las células T CD4+ pueden convertirse en células T auxiliares 1, que participan en la inducción de la inflamación y su presencia en varios tumores está relacionada con una mayor supervivencia del paciente. [4]

Las **células T reguladoras** participan en la supresión de la inflamación y las respuestas inmunes antitumorales, liberando IL-2 que controla la función de las células NK. Además, las células T reguladoras secretan diversos factores de crecimiento y citocinas y, sin querer, apoyan la tumorigénesis. [4]

#### F) Células B

En el interior de los tumores hay pocas células B, se localizan principalmente en la periferia del tumor y en los ganglios linfáticos próximos al tumor. [4] Las células B son responsables de la producción de anticuerpos en el organismo y actúan como células presentadoras de antígenos a las células T, para que éstas actúen contra el tumor.

Otra de las funciones de las células B es la secreción de diversas citoquinas, ya sean antitumorales como el IFN- $\gamma$ , [4] o protumorales como es el caso de las citoquinas producidas por las células B reguladoras, por ejemplo, IL-10 y TGF- $\beta$ , que promueven la supresión inmune a través de sus efectos sobre los macrófagos y las células T. [4]

#### H) Células NK

Las células NK o "*natural killer*" pueden destruir las células infectadas por virus en la sangre. Se han identificado dos subcategorías funcionales de células NK: las que

matan directamente las células tumorales y las que producen citoquinas inflamatorias. Este ambiente inflamatorio atraerá a células inmunitarias implicadas en la destrucción de las células tumorales. Al buscar y destruir células tumorales en el torrente sanguíneo, las células NK son importantes para prevenir la metástasis y la formación de tumores secundarios. [4]

Dentro de los tumores, las células NK son menos eficientes para matar células tumorales. Sin embargo, son capaces de detectar "estrés" o cambios biológicos en los tejidos del huésped, favoreciendo la llamada para otras células inmunes y activarlas dentro del TME. [4]

### G) Otras células

- Células dendríticas: tienen como función reconocer, capturar y presentar antígenos a las células T. Se localizan dentro de los ganglios linfáticos principalmente y dependiendo del entorno que prevalece dentro de los tumores, pueden ser un comportamiento ambivalente, antitumoral y/o protumoral. [22]

- Células estrelladas: se localizan en hígado y páncreas y participan en la promoción de la tumorigénesis mediante la diferenciación en miofibroblastos. [23-25]

- Adipocitos: su función principal es el almacenamiento de energía. Debido a que las células tumorales requieren alta energía durante la iniciación y progresión del tumor, los adipocitos juegan un papel clave. [26] Por eso la obesidad se considera un factor de alto riesgo en muchos tipos de cáncer. [27]

- Células madre mesenquimales (MSC): Son importantes para el mantenimiento del tejido sano y la reparación del tejido lesionado. También llamadas células estromales mesenquimales, pueden diferenciarse en osteoblastos y condrocitos [28,29]. Esta capacidad de diferenciación es la razón por la cual las MSC reclutadas en tumores pueden transformarse en diversas células asociadas a tumores. Igual que los fibroblastos residentes en CAF, las MSC reclutadas también pueden transformarse en CAF. [4]

- Pericitos: presentan múltiples funciones dentro del microambiente tumoral, desde la asociación con las células endoteliales a lo largo de la superficie del endotelio hasta la remodelación de la membrana basal durante la tumorigénesis y formación de nuevos vasos sanguíneos. [30,31]

Los pericitos también han estado involucrados en el proceso inmunorregulador mediante la activación de células inmunes como los linfocitos y en la fagocitosis. [32,33]

#### 7.4. OTROS ELEMENTOS ESENCIALES DEL TME

##### A) Redes vasculares.

Las células en general, y las tumorales en particular, necesitan oxígeno y nutrientes para mantener su crecimiento. Son precisamente las redes vasculares las que permiten el intercambio gaseoso y la eliminación de desechos tóxicos del tumor. [4]

Una característica importante del cáncer es el proceso de angiogénesis, es decir, la formación de nuevos vasos que nutren los tejidos. El microambiente del tumor se vuelve hipóxico a medida que el tumor va creciendo porque los vasos sanguíneos existentes no pueden atender toda la demanda de oxígeno que tienen las células dentro del TME. [34]

Los vasos sanguíneos neoformados a partir de los preexistentes tienen "fugas" y también tienen un crecimiento descontrolado, todo esto da como resultado una estructura compleja con vasos más tortuosos, aberrantes e irregulares. Los nuevos vasos posibilitan que las células tumorales migren a otros tejidos y órganos para formar tumores secundarios, además de contribuir a la distribución ineficaz de fármacos dentro del TME. [4]

Por otro lado, los vasos linfáticos también proporcionan una vía a través de la cual las células tumorales pueden migrar a otros sitios. [35] De hecho, se ha demostrado que las células tumorales utilizan los ganglios linfáticos para migrar a otros tejidos y órganos; y, en muchos casos, las metástasis en los ganglios linfáticos deben tratarse junto con tumores sólidos para que la terapia tenga éxito. [4] En determinados cánceres, las metástasis en los ganglios linfáticos están relacionadas con un mal pronóstico.

##### B) Exosomas

Los exosomas son vesículas extracelulares de entre 30 y 200 nm con funciones clave en la comunicación celular entre las células tumorales y las células estromales. Son secretados regularmente al espacio extracelular y el contenido de los exosomas depende de su origen. [4]

En la mayoría de los casos, el contenido de los exosomas promueve la tumorigénesis a través de la angiogénesis, la migración y la metástasis. Los exosomas derivados de células estromales contienen varios factores de crecimiento, citocinas y otras moléculas de señalización que pueden afectar el comportamiento de las células tumorales, así como a las interacciones entre células. [4]

Las células tumorales en condiciones de poco oxígeno y nutrientes producen cantidades elevadas de exosomas y conducen a alteraciones de las células estromales que dan lugar a células protumorales, incluidas CAF y CAM. también tienen la capacidad de preparar algunas células específicas de tejido para la colonización por células tumorales. [4]

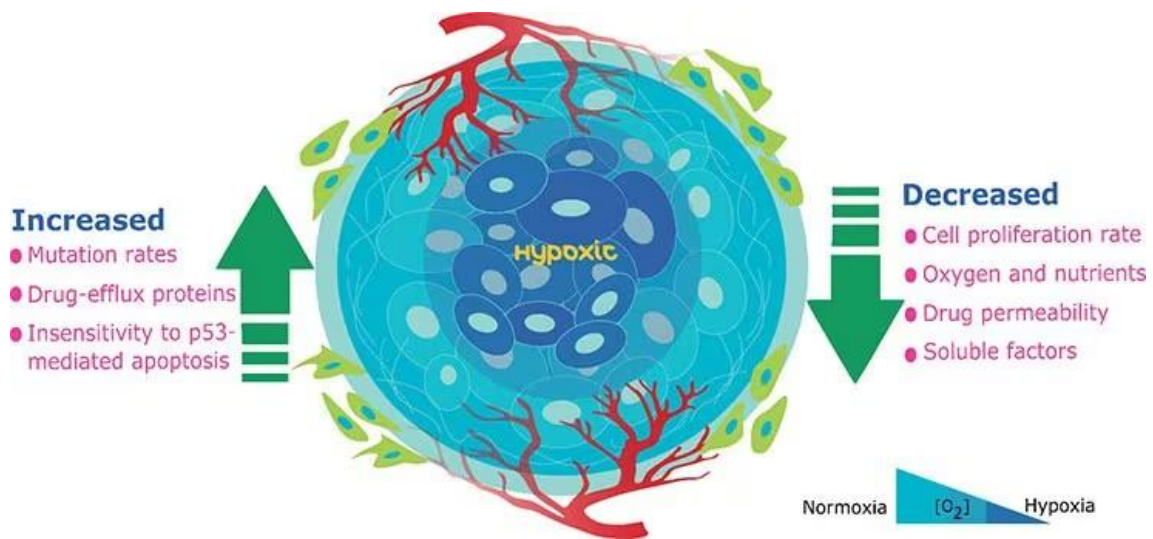
En términos de tratamiento del cáncer, los exosomas se pueden utilizar para administrar medicamentos, ya que no son tóxicos y son biodegradables. Los ligandos específicos de ciertos tumores pueden expresarse en la superficie de los exosomas para dirigirlos a células tumorales específicas. [4]

## 7.5. MICROAMBIENTES ESPECIALIZADOS

### A) Nicho hipóxico

La proliferación descontrolada de las células tumorales y la vascularización limitada dan lugar a una crisis de oxígeno en distintas áreas del tumor. [7] Estas áreas del TME con restricción de oxígeno se conocen con el nombre de nicho hipóxico

La angiogénesis de novo no ocurre lo suficientemente rápido como para suministrar oxígeno a las células tumorales en rápido crecimiento. El resultado son tumores con regiones que tienen niveles de oxígeno inferiores al 2%, por lo que son hipóxicos. [4] Las células tumorales dentro de regiones hipóxicas manifiestan un fenotipo diferente al de aquellas que están en regiones con un adecuado aporte de sangre oxigenada; son más agresivas y se vuelven resistentes a los medicamentos de uso común.



**Figura 9.** El microambiente tumoral hipóxico. Los tumores sólidos rápidamente superan su suministro de sangre, dejando las regiones tumorales con concentraciones de oxígeno significativamente más bajas que las que se encuentran en los tejidos sanos. Las condiciones hipóxicas conducen a células cancerosas con mayores tasas de mutación, salida de fármacos y evasión de la apoptosis, así como una disminución general de la proliferación celular, la solubilidad de los fármacos y la secreción de citoquinas y nutrientes solubles.

Fuente: <https://www.sigmaaldrich.com/ES/es/technical-documents/technical-article/cell-culture-and-cell-culture-analysis/imaging-analysis-and-live-cell-imaging/hypoxia-detection-assays>

De hecho, los gradientes de oxígeno dentro de los tumores sólidos son una característica común. Las células tumorales dentro de las regiones hipóxicas también expresan niveles elevados de factor alfa inducible por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ). Los HIF desempeñan un papel central en la tumorigénesis en la que influyen en la expresión genética y el metabolismo. Además, debido a la falta de oxígeno, las células tumorales dentro de las regiones hipóxicas de TME se dividen lentamente, por lo que pueden eludir los medicamentos comunes que se dirigen a las células tumorales que se dividen rápidamente. [4]

A medida que un tumor crece, la angiogénesis de novo conduce a la formación de vasos sanguíneos aberrantes que ayudan a la metástasis de las células tumorales, ya que las células tumorales pueden escapar fácilmente de estos vasos sanguíneos que presentan un endotelio discontinuo.

Las células dentro de la región TME hipóxica también promueven la inmunosupresión [4]. La hipoxia también hace que el TME sea ácido y, en estas condiciones, las células T no pueden realizar sus funciones citotóxicas. [4]

Otros datos muestran que la hipoxia puede inducir la sobreexpresión de diversas proteínas implicadas en la salida de fármacos. Los informes muestran que el bloqueo de la expresión de HIF-1 $\alpha$  puede revertir la resistencia a los medicamentos en los cánceres. [4]

En general, la hipoxia dentro del TME se puede utilizar como un factor de pronóstico independiente en los cánceres y predice malos resultados. [4]

#### B) Microambiente ácido

Las células tumorales prefieren la glucólisis como vía principal para el metabolismo de la glucosa, incluso en presencia de oxígeno. Esto se ve agravado por la hipoxia y la deficiente vascularización que todavía desencadenan más la glucólisis. Cuanto mayor sea la glucólisis más se acumula el lactato en el TME, más bajo será el pH y más ácido será el microambiente. Esto, inicialmente actúa como nicho hostil, desencadenando la apoptosis de las células tumorales; pero la acidificación crónica y persistente del TME provoca la adaptación de las células tumorales y da como resultado tumores agresivos, actuando como barrera para una terapia eficaz. Además, el pH bajo también afecta negativamente a la inmunovigilancia. [7]

#### C) Microambiente inflamatorio

La inflamación tiene un papel crítico en la iniciación, progresión y metástasis del cáncer. Los quimioatrayentes producidos por las células tumorales estimulan la infiltración de las células inmunes que secretan citocinas proinflamatorias y otras moléculas que resultan citotóxicas para las células tumorales. [7]

De la misma manera potencia la proliferación de las células mieloides residenciales y mejora la secreción de factores inflamatorios dentro del TME. También activa las células inmunes adaptativas y da como resultado el reclutamiento de Linfocitos T citotóxicos antitumorales. De esta manera, la inflamación aguda produce un terreno hostil para el crecimiento y la progresión del tumor. Sin embargo, la inflamación persistente junto a la hipoxia y un microambiente con restricción de nutrientes dentro del tumor dan como resultado un microambiente inmunosupresor. [7]

#### D) Microambiente innervado

La participación neuronal en la promoción de la progresión tumoral y la metástasis es otro nivel de complejidad dentro del TME. En general, la innervación tumoral está asociada con un tipo tumoral agresivo, dolor oncológico y un mal pronóstico en los estudios clínicos. [7]

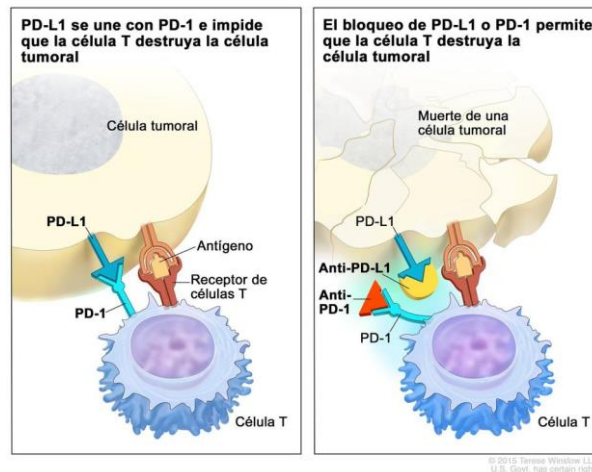
### **8. TME COMO DIANA TERAPEÚTICA.**

El cáncer es una enfermedad producida por cambios en los genes, pero su progresión va ligada a cambios metabólicos y biológicos importantes y, con el paso del tiempo, acaban afectando negativamente a las funciones fisiológicas. Actualmente se están buscando terapias que inciden sobre los componentes anteriormente descritos del TME como alternativa a los tratamientos convencionales. Dentro de estas terapias, aparecen ejemplos como los que se comentan a continuación. [4]

Con la introducción de la inmunoterapia en el tratamiento contra el cáncer se han obtenido grandes resultados. En concreto, con el bloqueo de punto de control inmunitario PD-1 y PD-L1. (Ver figura 8). Las proteínas de puntos de control, como PD-L1 (en las células tumorales) y PD-1 (en las células T), ayudan a mantener el control de las reacciones inmunitarias. La unión de PD-L1 a PD-1 impide que la célula T destruya las células tumorales del cuerpo. El bloqueo de la unión de PD-L1 con PD-1 mediante un inhibidor de puntos de control inmunitario (anti-PD-L1 o anti-PD-1) permite que las células T destruyan las células tumorales. [4]

Los inhibidores de punto de control son anticuerpos o fármacos que impiden la unión de las proteínas de puntos de control de la célula T con la célula tumoral y desencadenan su eliminación. A través de esta vía actualmente se tratan específicamente los tumores de pulmón y de colon, entre otros. Las principales ventajas de este tratamiento es la baja toxicidad y la capacidad de reducción de la masa del tumor. [4]





**Figura 10.** Inhibidor de puntos de control inmunitario.  
Fuente: © Terese Winslow

Otras líneas de tratamiento incluyen la prevención de la angiogénesis de novo. La prevención de la angiogénesis mediante el uso de fármacos antiangiogénicos, es una estrategia atractiva que actualmente se está investigando. Se ha demostrado que la inactivación de HIF-1 $\alpha$  mejora el efecto del carboplatino sobre la proliferación de células tumorales y, por lo tanto, puede usarse como terapia centrada en la hipoxia. Otra posible vía que se está explorando es la aplicación de fármacos que se dirigen a las zonas ácidas del TME. Se ha identificado que la acidificación del tumor es una característica importante de la progresión del tumor y recientemente se han desarrollado sistemas de liberación de fármacos sensibles al pH para administrar fármacos citotóxicos al TME ácido. [4]

En general, la resistencia a los fármacos es un problema importante, por eso la terapia combinada (2 o más estrategias antitumorales) dirigida a varios componentes del TME es la que, actualmente, está dando mejores resultados. En este sentido, un ejemplo es, la combinación de los medicamentos dirigidos a los neutrófilos asociados al cáncer en combinación con las terapias estándar. Estas terapias pueden sensibilizar las células tumorales a los medicamentos y prevenir la resistencia a los medicamentos y la recaída.

## 9. CONCLUSIONES

- El TME contribuye a la tumorigénesis, la metástasis y la resistencia al tratamiento, por tanto, es imprescindible conocer y delimitar el papel que cada componente del TME juega en cada momento para asegurar una terapia más eficaz contra el cáncer.
- La fisiología tumoral es compleja, de hecho, las células tumorales pueden convertir un entorno antitumoral en un nicho protumoral debido a su heterogeneidad y su naturaleza plástica.
- La variabilidad de los componentes dentro del TME da lugar a microambientes tumorales especializados, que se han convertido en puntos clave sobre los que actuar terapéuticamente.
- Conocer la dinámica de la comunicación intercelular en procesos tumorales podría mejorar las intervenciones terapéuticas, siendo las mismas, más dirigidas e incluso ayudar a superar la resistencia al tratamiento.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. <https://www.epdata.es/datos/cancer-espana-datos-estadisticas/289>
3. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos>
4. Dzobo K, Senthebane DA, Dandara C. The Tumor Microenvironment in Tumorigenesis and Therapy Resistance Revisited. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 6;15(2):376.
5. Hanahan, D.; Weinberg, R.A. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011, 144, 646–674.
6. 2. Fouad, Y.A.; Aanei, C. Revisiting the hallmarks of cancer. *Am. J. Cancer Res.* 2017, 7, 1016
7. Tiwari A, Trivedi R, Lin SY. Tumor microenvironment: barrier or opportunity towards effective cancer therapy. *J Biomed Sci.* 2022 Oct 17;29(1):83.
8. Lu, P.; Weaver, V.M.; Werb, Z. The extracellular matrix: A dynamic niche in cancer progression. *J. Cell Biol.* 2012, 196, 395–406.

9. Henke E, Nandigama R, Ergün S. Extracellular matrix in the tumor microenvironment and its impact on cancer therapy. *Front Mol Biosci.* 2019;6:160
10. Campbell, N.E.; Kellenberger, L.; Greenaway, J.; Moorehead, R.A.; Linnerth-Petrik, N.M.; Petrik, J. Extracellular Matrix Proteins and Tumor Angiogenesis. *J. Oncol.* 2010, 2010, 586905.
11. Holle, A.W.; Young, J.L.; Spatz, J.P. In vitro cancer cell-ECM interactions inform in vivo cancer treatment. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2016, 97, 270–279.
12. Davies, G.; Cunnick, G.H.; Mansel, R.E.; Mason, M.D.; Jiang, W.G. Levels of expression of endothelial markers specific to tumour-associated endothelial cells and their correlation with prognosis in patients with breast cancer. *Clin. Exp. Metastasis* 2004, 21, 31–37.
13. Wesseling, M.; Sackers, T.; De Jager, S.; Pasterkamp, G.; Goumans, M. The morphological and molecular mechanisms of epithelial/endothelial-to-mesenchymal transition and its involvement in atherosclerosis. *Vasc. Pharmacol.* 2018, 106, 1–8.
14. Xiong, Y.-Q.; Sun, H.-C.; Zhang, W.; Zhu, X.-D.; Zhuang, P.-Y.; Zhang, J.-B.; Wang, L.; Wu, W.-z.; Qin, L.-X.; Tang, Z.-Y. Human Hepatocellular Carcinoma Tumor-derived Endothelial Cells Manifest Increased Angiogenesis Capability and Drug Resistance Compared with Normal Endothelial Cells. *Clin. Cancer Res.* 2009, 15, 4838–4846.
15. Matsuda, K.; Ohga, N.; Hida, Y.; Muraki, C.; Tsuchiya, K.; Kurosu, T.; Akino, T.; Shih, S.-C.; Totsuka, Y.; Klagsbrun, M. Isolated tumor endothelial cells maintain specific character during long-term culture. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010, 394, 947–954.
16. Chen, J.J.; Lin, Y.-C.; Yao, P.-L.; Yuan, A.; Chen, H.-Y.; Shun, C.-T.; Tsai, M.-F.; Chen, C.-H.; Yang, P.-C. Tumor-associated macrophages: The double-edged sword in cancer progression. *J. Clin. Oncol.* 2005, 23, 953–964
17. Almatroodi, S.A.; McDonald, C.F.; Darby, I.A.; Pouniotis, D.S. Characterization of M1/M2 tumour-associated macrophages (TAMs) and Th1/Th2 cytokine profiles in patients with NSCLC. *Cancer Microenviron.* 2016, 9, 1–11.
18. Heusinkveld, M.; van Der Burg, S.H. Identification and manipulation of tumor associated macrophages in human cancers. *J. Transl. Med.* 2011, 9, 1–14.
19. McFarlane AJ, Fercoq F, Cofelt SB, Carlin LM. Neutrophil dynamics in the tumor microenvironment. *J Clin Invest.* 2021;131(6).
20. Di Carlo E, Forni G, Musiani P. Neutrophils in the antitumoral immune response. *Chem Immunol Allergy.* 2003;83:182–203

21. . Finlay, D.; Cantrell, DA Metabolismo, migración y memoria en células T citotóxicas. *Nat. Rev. Inmunol.* 2011, 11, 109–117.
22. Lee, Y.S.; Radford, K.J. The role of dendritic cells in cancer. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2019, 348, 123–178.
23. Barry, A.E.; Baldeosingh, R.; Lamm, R.; Patel, K.; Zhang, K.; Dominguez, D.A.; Kirton, K.J.; Shah, A.P.; Dang, H. Hepatic Stellate Cells and Hepatocarcinogenesis. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020, 8, 709.
24. Wu, Y.; Zhang, C.; Jiang, K.; Werner, J.; Bazhin, A.V.; D’Haese, J.G. The Role of Stellate Cells in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Targeting Perspectives. *Front. Oncol.* 2020, 10, 621937.
25. Zhao, S.; Mi, Y.; Zheng, B.; Wei, P.; Gu, Y.; Zhang, Z.; Xu, Y.; Cai, S.; Li, X.; Li, D. Highly-metastatic colorectal cancer cell released miR-181a-5p-rich extracellular vesicles promote liver metastasis by activating hepatic stellate cells and remodelling the tumour microenvironment. *J. Extracell. Vesicles* 2022, 11, e12186.
26. Nieman, K.M.; Romero, I.L.; Van Houten, B.; Lengyel, E. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Mol. Cell Biol. Lipids* 2013, 1831, 1533–1541.
27. De Pergola, G.; Silvestris, F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J. Obes.* 2013, 2013, 291546.
28. Dzobo, K. Recent trends in multipotent human mesenchymal stem/stromal cells: Learning from history and advancing clinical applications. *OMICS A J. Integr. Biol.* 2021, 25, 342–357.
29. Dzobo, K.; Turnley, T.; Wishart, A.; Rowe, A.; Kallmeyer, K.; Van Vollenstee, F.A.; Thomford, N.E.; Dandara, C.; Chopera, D.; Pepper, M.S. Fibroblast-derived extracellular matrix induces chondrogenic differentiation in human adipose-derived mesenchymal stromal/stem cells in vitro. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 1259
30. Bergers, G.; Benjamin, L.E. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat. Rev. Cancer* 2003, 3, 401–410.
31. Baker, S.G. The detached pericyte hypothesis: A novel explanation for many puzzling aspects of tumorigenesis. *Org. J. Biol. Sci.* 2018, 2, 25–42.
32. Xian, X.; Håkansson, J.; Ståhlberg, A.; Lindblom, P.; Betsholtz, C.; Gerhardt, H.; Semb, H. Pericytes limit tumor cell metastasis. *J. Clin. Investig.* 2006, 116, 642–651.
33. Greenberg, J.I.; Shields, D.J.; Barillas, S.G.; Acevedo, L.M.; Murphy, E.; Huang, J.; Scheppke, L.; Stockmann, C.; Johnson, R.S.; Angle, N. A role for VEGF as a

- negative regulator of pericyte function and vessel maturation. *Nature* 2008, 456, 809–813.
34. Hinshaw, D.C.; Shevde, L.A. The Tumor Microenvironment Innately Modulates Cancer Progression. *Cancer Res.* 2019, 79, 4557–4566.
35. Vaahtomeri, K.; Alitalo, K. Lymphatic Vessels in Tumor Dissemination versus Immunotherapy Lymphatics in Metastasis vs. Immunotherapy. *Cancer Res.* 2020, 80, 3463–3465.