



Memoria del LII Taller de Actualización Bioquímica, Facultad de Medicina; UNAM

Impacto del microambiente tumoral y de la comunicación celular a través de vesículas extracelulares en la generación de quimiorresistencia en cáncer de colon.

The tumor microenvironment and the communication between cells via extracellular vesicles highly impact chemoresistance induction in colon cancer

Robles-Flores, Martha¹  ; García-Sáinz, J. Adolfo² ; Macías-Silva, Marina² 

1. Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.
2. Departamento de Biología Celular y del Desarrollo, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México.

✉ Correspondencia. Avenida Universidad 3000, Col. Universidad Nacional Autónoma de México C.U., Coyoacán, CDMX, CP 04510. Tel: (+52)5556232178. rmartha@unam.mx

Editor responsable: Mercedes Esparza Perusquía
DOI: <https://doi.org/10.22201/fm.0188137xp.2025.49.18>

Recibido: 25 de marzo de 2025
Revisado: 7 de mayo de 2025
Aceptado: 2 de junio 2025

Resumen

El desarrollo de resistencia a terapia y recurrencia del cáncer es el reto más grande a vencer en la lucha contra el cáncer. El cáncer colon-rectal tiene alta incidencia y mortalidad y en general se diagnostica en etapas avanzadas, cuando ya hay resistencia a tratamiento. El microambiente tumoral (MT) involucra la estrecha interacción y comunicación entre las células tumorales con las de su entorno. Existe evidencia de la presencia de ligandos Wnt, de factores inducibles por hipoxia, de TGF-beta, y de otros mediadores en el contenido de las vesículas extracelulares (Evs), que participan en la generación de resistencia al tratamiento y en la promoción de metástasis.

Las células troncales cancerosas (CTCs) presentes en el tumor juega un papel esencial en la promoción de estos procesos, ya que no solamente tienen mecanismos muy eficientes de reparación de daño al DNA y de expulsión de agentes citotóxicos, sino porque pueden pasar a un estado de quiescencia que les permite sobrevivir y adaptarse a condiciones estresantes. La terapia convencional está dirigida a

Abstract

Resistance to therapy and cancer recurrence are the primary challenges to overcome in cancer treatment. Colorectal cancer has a high incidence and mortality rate worldwide and is typically diagnosed in advanced clinical stages, which are characterized by resistance to treatment. The tumor microenvironment (TM) involves close interactions and communication between tumoral cells with other cell populations and their surroundings. There is experimental evidence of the presence of Wnt ligands, hypoxia inducible factors, TGF- β and other mediators as part of the content of extracellular vesicles (EVs) that participate in inducing resistance and in promoting metastasis.

The cancer stem cells (CSCs) present within the tumor play an essential role in promoting both recurrence and metastasis. This is due not only to their high efficiency in repairing DNA and expelling cytotoxic agents, but also because they can enter a dormant/quiescent state that allows them to survive and adapt to stressful conditions. Conventional therapy primarily targets actively proliferating cells,

eliminar a células en activa proliferación, por lo que al entrar a quiescencia las CTCs escapan a los agentes tóxicos y además adquieren un estado de “privilegio inmune”. Existe evidencia de que las vías de señalización Wnt, TGF-beta, LPA y las de los factores inducibles por hipoxia están implicadas en la regulación de la entrada/salida del estado de quiescencia, por lo que en este trabajo describiremos de qué manera estas vías regulan a las CTCs para inducir resistencia y para generar tolerancia inmune al tumor. El conocimiento derivado del estudio de estas vías de señalización puede proporcionar herramientas muy valiosas para revertir la resistencia al tratamiento y para eliminar selectivamente a las células troncales cancerosas persistentes, ambos procesos cruciales para evitar la recurrencia del tumor.

Palabras claves: Cáncer de colon, microambiente tumoral, quimiorresistencia, células troncales cancerosas, Mecanismos de regulación de quiescencia

allowing dormant CSCs to escape and acquire an immune-privileged state. Evidence shows that signaling pathways such as Wnt, TGF-beta, LPA, and hypoxia-inducible factors are involved in regulating the induction and exit of the quiescent state. In this work, we describe how these pathways regulate the entrance and exit from dormancy and create resistance and immune tolerance against the tumor. The insights gained from these studies can provide valuable tools to reverse treatment resistance and selectively eliminate the persistence of CSCs, both crucial processes to prevent cancer recurrence.

Keywords: Colon cancer, tumor microenvironment, chemoresistance, cancer stem cells, quiescence regulation mechanisms

Microambiente tumoral.

En los últimos años, se ha avanzado en el conocimiento del papel esencial que juega el entorno tumoral en la progresión maligna, particularmente la comunicación que se da entre las células malignas con las del sistema inmune a través de microvesículas, no solo para evadir esta respuesta, sino para transformarla a favor de la progresión maligna (1, 2).

El microambiente tumoral (MT) involucra la estrecha interacción y comunicación entre las células tumorales con las de su entorno a través de la secreción de mediadores al medio interno, ya sea libres o contenidos en vesículas extracelulares (EVs). Existe evidencia de la presencia de ligandos Wnt, de factores inducibles por hipoxia, de TGF-beta, y de otros mediadores en el contenido de las EVs, que participan en la generación de resistencia al tratamiento y en la promoción de metástasis.

Así como podemos hablar de “hallmarks” o sellos característicos de las células malignas, podemos también hablar de los sellos característicos del microambiente tumoral, los cuales son los siguientes:

- Hipoxia intermitente
- Comunicación a través de EVs
- Presencia de infiltrado tumoral que se puede asociar con inflamación
- Estrés nutricional
- Presencia de un Microbioma asociado
- Composición de la matriz extracelular

La hipoxia intermitente induce estrés nutricional, lo que lleva a las células malignas a adaptarse reprogramando su metabolismo y activando la autofagia para sobrevivir. En cuanto a la composición del microambiente tumoral, ésta varía dependiendo del órgano en el que se encuentre el tumor, pero en general las células tumorales están en estrecha comunicación con células del sistema inmune, fibroblastos, células troncales mesenquimales, células endoteliales, matriz extracelular, adipocitos, etc. Como se observa en la Figura 1 (3).

Condiciones de estrés ejercido por microambiente tumoral y mecanismos de adaptación en las células malignas para superarlos y promover la supervivencia.

Las células malignas, al estar en continua proliferación, dependen de procesos anabólicos demandantes de ATP activados por el complejo mTORC1 (complejo 1 del análogo del blanco de rapamicina de mamíferos) para producir los bloques de construcción necesarios para la proliferación tales como proteínas, lípidos y nucleótidos. La activación oncogénica constitutiva de vías de señalización normalmente inducidas transitoriamente por factores de crecimiento, tales como la de PI3K- AKT-mTORC1, o la de Ras-Braf-MAPK, que promueven proliferación, genera como resultado varios tipos de estrés importantes en las células malignas: por un lado, la producción de acetyl-CoA se ve alterada por varios mecanismos dejando a las células dependientes

de autofagia para proveerse de sustratos para los procesos de biosíntesis. mTORC1 funciona en las células, tanto normales como malignas, como un regulador maestro del crecimiento celular, metabolismo y autofagia, contribuyendo en muchos aspectos a la supervivencia de células malignas (4, 5). En condiciones normales, y si existe un balance energético adecuado ATP/ADP en las células, mTORC1 activa las vías de biosíntesis (que consumen ATP) necesarias para el crecimiento, e inhibe la autofagia. Sin embargo, una hiperactivación oncogénica de mTORC1 inhibiría autofagia e induciría apoptosis como resultado de la inhibición de

AKT por retroalimentación negativa (o feedback). Adicionalmente, la síntesis incrementada de proteínas en las células con mTORC hiperactiva, induce estrés en retículo endoplásmico y dispara la respuesta UPR (unfolded protein response, debido a acumulación de proteínas mal plegadas). Por tanto, las células cancerosas tienen que desarrollar mecanismos de adaptación a estos tipos de estrés, que les permita contrabalancear mTORC para obtener tanto los beneficios de su actividad, como los beneficios de que active a la autofagia, impidiendo la inducción de la muerte celular (4, 5).

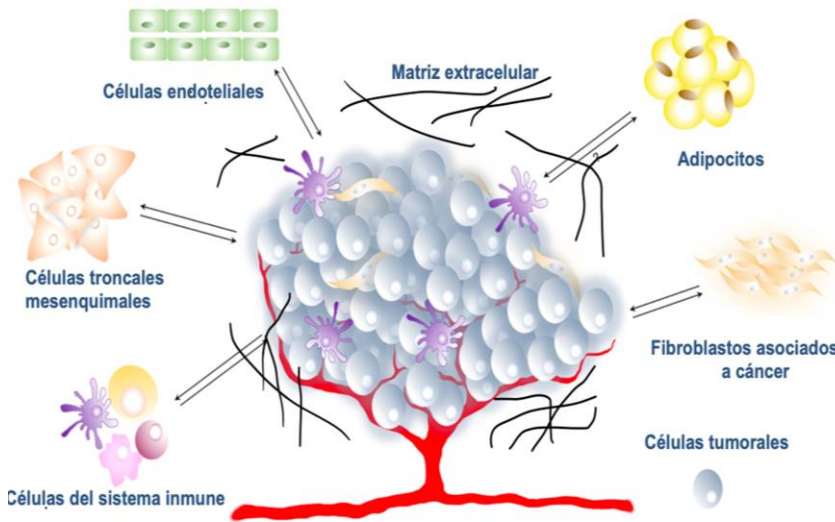


Figura 1. Componentes del microambiente tumoral. Tomado de (3).

Por otro lado, la alta demanda metabólica de las células cancerosas, y la vascularización insuficiente debida al rápido crecimiento, provoca no solo estrés de retículo endoplásmico, sino también hipoxia y estrés oxidativo, todos ellos induciendo a su vez respuestas al estrés y afectando a la autofagia para restablecer la homeostasis celular. Sin duda, el estrés oxidativo, la hipoxia y el estrés de retículo endoplásmico están íntimamente relacionados y las células malignas desarrollan mecanismos de protección para lidiar con ellos y promover supervivencia. Ejemplos de estos mecanismos de adaptación al estrés crónico al que están sometidas las células cancerosas son la reprogramación metabólica (conocida como efecto Warburg), la inducción de la síntesis de proteínas anti-oxidantes, la inducción de angiogénesis y la adicción a autofagia (5).

La hipoxia es un componente característico del MT.

La hipoxia es un componente importante en el microambiente tumoral, es común en tejidos

inflamados, se asocia con inmunosupresión, y se ha demostrado que la disponibilidad de oxígeno regula la diferenciación y función de los linfocitos T (6, 7). Por otro lado, se ha involucrado en la progresión tumoral y metástasis, la interacción entre la vía de señalización Wnt y la de los factores transcripcionales inducidos por hipoxia (HIFs) los cuales son mediadores esenciales de las rutas de señalización sensibles a oxígeno que regulan múltiples fases de la tumorigénesis tales como la reprogramación metabólica tumoral, angiogénesis, crecimiento, supervivencia y resistencia a apoptosis (7).

Los HIFs son factores transcripcionales heterodiméricos compuestos de dos proteínas (subunidad α y subunidad β) de tipo hélice-girohélice de la familia PAS. En mamíferos existen tres genes que codifican subunidades alfa: HIF-1 α , HIF-2 α y HIF-3 α (Figura 2). La subunidad HIF- β (ARNT) también cuenta con tres isoformas funcionales, las cuales son proteínas nucleares no reguladas por cambios en las concentraciones de oxígeno (8). El papel preponderante que juegan en la

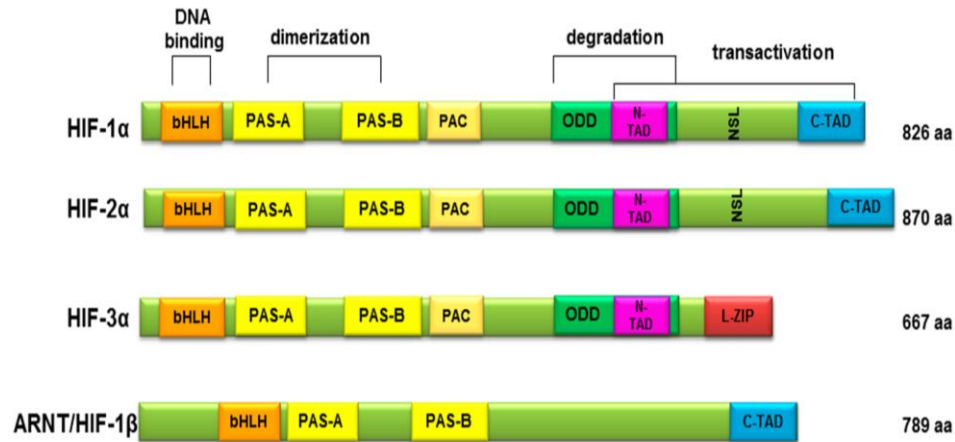


Figura 2. Representación esquemática de las subunidades de los Factores Inducibles por Hipoxia. Tomado de: (13).

Biología del cáncer se ha establecido claramente para los factores HIF-1 α y HIF-2 α , pero el de HIF-3 α apenas empieza a ser estudiado (9).

Las subunidades HIF α , al igual que la subunidad HIF β , se transcriben y se traducen de manera constitutiva; pero a diferencia de HIF- β , su vida media y su estabilidad dependen de la disponibilidad de oxígeno en la célula. Bajo condiciones de normoxia, tienen una vida media muy corta ya que son degradadas rápidamente vía ubiquitinación y actividad proteosómica mediada por el factor pVHL que es un componente del complejo ubiquitin ligasa E3. En condiciones de hipoxia, la proteína HIF- α logra escapar de la lisis por proteosomas lo cual permite su acumulación y translocación al núcleo donde se dimeriza con HIF- β . El heterodímero HIF- α/β se une a la región HRE de las secuencias promotoras o de los “enhancers” de los genes blanco (8, 10). Además de la ruta dependiente de oxígeno, la estabilidad y degradación de HIF- α también se regula de manera independiente de oxígeno: se ha demostrado que la actividad y estabilidad de HIF se induce también mediante la activación de rutas de señalización activadas por factores de crecimiento, tales como la vía de PI3K/Akt/mTOR, que promueven la estabilidad y traducción del RNAm que codifica las subunidades HIF- α (11). Esta forma de activación independiente de oxígeno es particularmente relevante en las células malignas, pues frecuentemente tienen mutaciones activatorias de estas vías de señalización. Consistente con esto, varios laboratorios, incluido el nuestro, han demostrado la sobre-expresión de los HIFs en condiciones de normoxia en células malignas de muchos tipos de cáncer (12, 13).

En cuanto a qué genes regula cada HIF, se ha demostrado que los tres HIFs comparten algunos

genes blanco y funciones, pero no son redundantes, pues cada uno regula la expresión de genes específicos. En general, HIF-1 α induce la expresión de genes implicados en la reprogramación metabólica, como los que codifican para las enzimas glicolíticas piruvato cinasa M (PKM), fosfoglicerato cinasa (PGK), y lactato deshidrogenasa A (LDA), entre otros, mientras que HIF-2 α , induce la expresión de marcadores de troncalidad como Oct4, Sox2, Nanog, y otros como ciclina D1 (CycD1) y el factor de crecimiento transformante α y β (TGF- α y TGF- β). La expresión de genes regulados por HIF-3 α está involucrada en regulación del metabolismo del nitrógeno y en activar la señalización Jak-STAT, entre otros. Interesantemente, los genes involucrados en la inducción de eritropoyesis y angiogénesis, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la angiopoyetina (ANGPT), son regulados tanto por HIF-1 α como por HIF-2 α , pero no por HIF-3 α (9).

Las células tumorales están sujetas a cambios en la tensión de oxígeno, y experimentan periodos de hipoxia aguda/intermitente, o periodos de hipoxia crónica/prolongada. Se ha demostrado que la respuesta a hipoxia aguda es controlada preferencialmente por HIF-1 α , mientras que las respuestas a hipoxia crónica/prolongada las regula HIF-2 α . De manera interesante, se ha reportado en carcinoma renal que HIF-2 α promueve la progresión tumoral, observándose un cambio gradual de expresión de HIF-1 α a HIF-2 α (14). También se ha identificado a una proteína asociada a hipoxia que promueve la degradación de HIF-1 α pero no de HIF-2 α . Además, existe evidencia de que mientras que la hipoxia sostenida promueve la transcripción de HIF-2 α y de HIF-3 α , no ocurre así con HIF-1 α (15). Toda esta evidencia experimental ha llevado a proponer que el cambio de señalización mediada por HIF-1 α a

señalización mediada por HIF-2 α juega un papel importante en la promoción de un fenotipo más agresivo y metastásico de las células cancerosas (15-17). Se ha estudiado la relación que existe entre la vía Wnt y la de los HIFs en el mantenimiento del fenotipo canceroso y se ha encontrado que, interesantemente, aunque tanto HIF-1 α como HIF-2 α son esenciales en el mantenimiento del fenotipo maligno, HIF-1 α promueve la vía Wnt canónica mientras que HIF-2 α la inhibe (12).

Los HIFs participan en la generación de resistencia a tratamiento.

La evidencia experimental de los últimos años indica que además de estar involucrados en la regulación de múltiples pasos de la tumorigénesis, tanto HIF-1 α como HIF-2 α están involucrados en la promoción de resistencia a radioterapia y quimioterapia en varios tipos de cáncer (18). Se ha demostrado que los HIFs inducen autofagia como mecanismo de inducción de supervivencia celular frente a estrés energético y/o hipóxico, frecuentemente presentes en los tumores, permitiendo a las células cancerosas establecerse y proliferar independientemente de las condiciones estresantes que pueda tener su nicho (18-20). Recientemente, los análisis de célula única del transcriptoma de células de cáncer de mama y de pulmón en estado de quiescencia, han revelado la expresión de genes relacionados con hipoxia (21, 22).

Toda esta evidencia sugiere por tanto que la interferencia en la función de los HIFs podría ser importante para revertir la resistencia a muerte de las células malignas. Consistente con esto, nosotros hemos demostrado que los HIFs promueven supervivencia de células de cáncer de colon mediante el bloqueo de apoptosis y promoción de autofagia en respuesta a diferentes tipos de estrés (12, 13). Se ha demostrado que particularmente HIF-2 α juega un papel crucial en la promoción de resistencia a agentes citotóxicos y a estrés oxidativo en las células cancerosas de colon. A este respecto, el hallazgo más sobresaliente fue el demostrar en cultivos primarios derivados de biopsias de pacientes con estadios clínicos avanzados de cáncer de colon, que el bloqueo específico de HIF-2 α , pero no de HIF-1 α , solo o combinado con quimioterapia, revierte su resistencia a agentes citotóxicos (23) por lo que representa una promesa en el tratamiento efectivo de este tipo de cáncer.

Cáncer de colon y vía Wnt.

Los tumores de tipo colo-rectal se encuentran entre las formas de neoplasias más frecuentes en el ser humano: ocupan el tercer lugar en frecuencia de muerte por cáncer tanto a nivel mundial como en

México (Globocan 2020). Las células epiteliales del colon residen en uno de los ambientes más tóxicos y de mayor estrés mecánico de nuestro organismo. Esto ha generado que las células estén en un continuo proceso de renovación a partir de células troncales durante toda la vida del organismo. Su alta tasa de renovación (4 días en promedio) sin embargo, lo hacen susceptible a la transformación maligna.

La homeostasis de este epitelio está basada en el balance preciso entre proliferación celular, diferenciación y apoptosis. Se ha demostrado que la ruta de señalización Wnt es la fuerza dominante en el control de esta homeostasis y que es un regulador maestro de la capacidad de autorrenovación y diferenciación de las células troncales a partir de las cuales se renueva constantemente el epitelio. Consistente con esto, estudios moleculares han demostrado mutaciones activadoras de la vía Wnt en un número abrumador de casos de cáncer colo-rectal, aproximadamente en el 90% de los casos (24, 25).

La vía de señalización Wnt está implicada en una variedad de procesos celulares tales como la proliferación celular, diferenciación, supervivencia, apoptosis y movilidad celular. Los genes Wnt, de los cuales se conocen 19 en el hombre y en el ratón, codifican para glicoproteínas ricas en cisteína. La producción de Wnts biológicamente activos depende de su palmitoilación en residuos de cisteína conservados. Una vez secretados al medio extracelular, los Wnts activan a células blanco interactuando con el complejo de receptores formado por el receptor de siete dominios transmembranales de la familia “Frizzled” y la proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP5/6/Arrow), que en el caso del colon es LRP5. Esto representa el paso inicial de la llamada ruta Wnt canónica, cuyo elemento distintivo es la regulación de los niveles y de la localización intracelular del co-activador transcripcional β -catenina (25, 26), como se puede ver en la Figura 3A. En ausencia de ligandos Wnt, la β -catenina es degradada por un complejo de proteínas que incluye a axina, al supresor tumoral APC, la proteína fosfatasa 2A (PP2A) y dos cinasas, la glucógeno sintetasa cinasa 3 β (GSK3 β) y la caseína cinasa 1 α (CK1 α). La fosforilación de β -catenina dentro de este complejo, primero por CK1 α y luego por GSK3 β , provoca su ubiquitinación y posterior degradación vía el proteosoma; como resultado, en condiciones basales los niveles de β -catenina citosólicos se encuentran bajos. En presencia de ligandos Wnt, la interacción entre el ligando con el complejo formado por un receptor Frizzled y por el co-receptor LRP5 lleva a la fosforilación y acumulación de la proteína dishevelled (Dvl) que promueve la translocación de la axina y GSK3 β a la

membrana plasmática provocando el desensamblado del complejo de degradación de β -catenina. Esto resulta en la estabilización y acumulación de la β -catenina en el citosol, lo que lleva a su translocación al núcleo donde actúa como coactivador transcripcional de miembros de la familia de factores de transcripción

lymphoid enhancer factor/T-cell factor (TCF/LEF), para formar un complejo bipartito activo (25, 26). Este complejo provoca la transcripción de programas de expresión génica involucrados principalmente en proliferación y tumorigénesis tales como el oncogene c-myc y la ciclina D1.

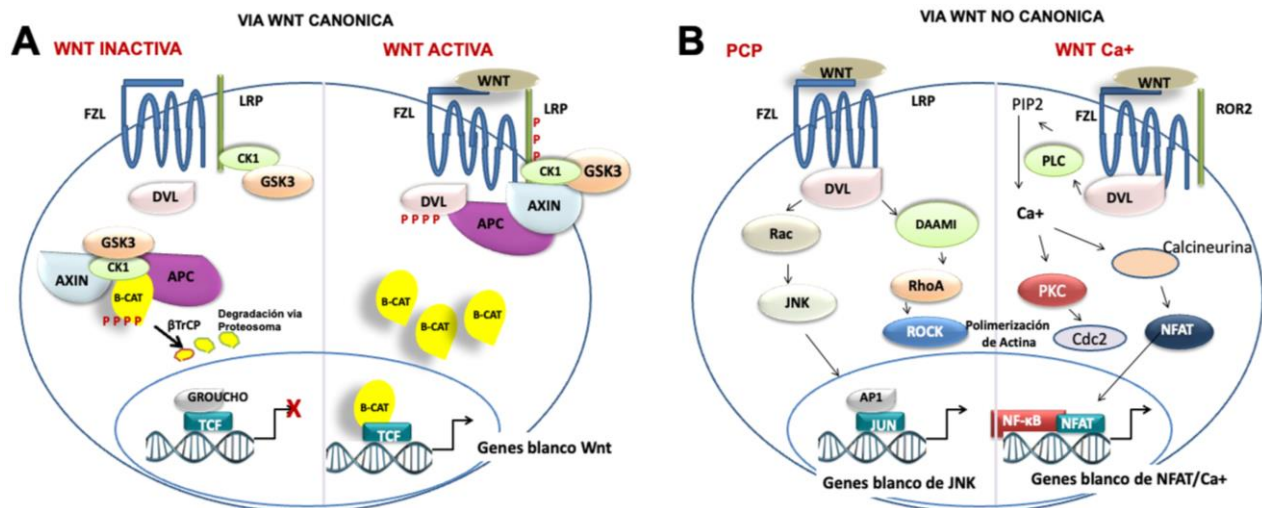


Figura 3. A) Vía de señalización Wnt canónica. B) Vía de señalización Wnt no-canónica de Polaridad Celular Planar (PCP) y vía Wnt/Calcio.

Sin embargo, un conjunto de proteínas Wnt, de las cuales Wnt5a es un miembro prototípico, pueden producir respuestas independientes de β -catenina, procesos conocidos como vías de señalización Wnt no canónicas, que se han implicado en la modulación negativa de la vía canónica y de promover la transición del fenotipo maligno no invasivo al fenotipo agresivo y metastásico de las células cancerosas (26). La vía no canónica (Figura 3B) es transducida a través de algunos receptores de la familia Frizzled y/o los receptores con actividad de tirosina cinasa Ror1/2 y Ryk (27-29). La proteína Dvl también participa en la transducción de las vías Wnt no canónicas, de las cuales se conocen bien al menos dos: la de Polaridad celular Planar, cuyos efectores son las proteínas G pequeñas (Rho-A, Rho-U, Rac y CDC42) y la cinasa c-jun NH2-terminal (JNK) que promueven rearrreglo del citoesqueleto y migración celular, y la vía Wnt/ Ca²⁺ en la que transducen señales vía proteínas G heterotriméricas produciendo Inositol trifosfato (IP₃) y movilización de calcio a través de la activación de la fosfolipasa C (28-30). El aumento en la concentración de Ca²⁺ intracelular y la producción de diacilglicerol por esta vía denominada Wnt/Ca²⁺, lleva a la activación de la proteína cinasa C (PKC) y de otras cinasas como NLK, cinasa que fosforila a la familia TCF/LEF inhibiendo la vía Wnt canónica. Esta vía activa al factor transcripcional

NFAT, el cual participa en la embriogénesis temprana y en el control de la polaridad celular (28).

Papel de microvesículas en la comunicación celular en el microambiente tumoral

Las células cancerosas, al encontrarse frecuentemente en situaciones de estrés en su microambiente, tales como hipoxia y falta de nutrientes, activan mecanismos de adaptación con el fin de sobrevivir. El proceso aberrante de producción de microvesículas (MVs) extracelulares constituye uno de los mecanismos de adaptación que promueven para sobrevivir, para propagarse, y para comunicarse con las células de su entorno.

Las MVs son una familia heterogénea de vesículas limitadas por membrana que, según el mecanismo por el que se originan y su tamaño, son básicamente de dos tipos: los exosomas, y las microvesículas llamadas oncosomas (39). Con respecto a su biogénesis, los exosomas se originan a partir del sistema endosómico (fusión de cuerpos multivesiculares con la membrana plasmática) mientras que las microvesículas oncosómicas se originan directamente a partir de la membrana plasmática (fisión de la membrana). En cuanto a su tamaño, éste varía entre 50 y 1000 nm, con variedad de moléculas cargo, aunque los exosomas son en general más pequeños, con un diámetro de 50 a 200

nm, y las microvesículas oncosómicas entre 100 y 1000 nm, por lo que los dos tipos de vesículas se traslapan en tamaño, y entonces no debe emplearse esta característica solamente como criterio de diferencia entre ellas (39, 40).

Si se analiza el contenido de los exosomas y las microvesículas, éste es por lo general muy variable y las proteínas y ácidos nucleicos que contienen reflejan su origen celular, tipo de biogénesis y en el caso de oncosomas, también refleja el grado de malignidad de las células de las que derivan (39, 40).

VEŚÍCULA EXTRACELULAR	BIOGÉNESIS	TAMAÑO
Microvesículas (MVs)	Fisión de la membrana plasmática	100-1000 nm
Exosomas (Exos)	Endosoma multivesicular	50-200 nm

Sin embargo, dado que tienen biogénesis diferentes, existen algunos marcadores típicos de exosomas que reflejan su origen endocítico, tales como la presencia de tetraspaninas como CD63 y CD81, y proteínas de la familia de GTPasas pequeñas RAB (39). En el caso de oncosomas, típicamente contienen proteínas que normalmente no liberan células no malignas tales como: receptores de membrana para factores de crecimiento, survivina, metaloproteasas, entre otros (39).

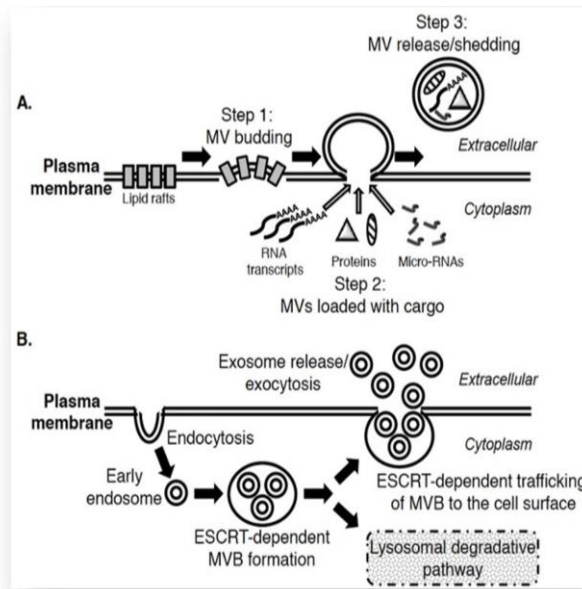


Figura 4. Vesículas extracelulares y sus características. Tomado de: (69).

Las MVs contienen información epigenética que puede ser transferida a otras células para inducir cambios en ellas. Se ha demostrado que los cánceres muy agresivos, como glioma y melanoma, secretan grandes cantidades de MVs, las cuales son estables en la circulación en pacientes con cáncer, estas son transferidas a otras células, tanto cancerosas como normales, para modificarlas epigenéticamente y promover metástasis (39). Dado que se ha reportado que contienen proteínas oncogénicas que reflejan su origen celular, y que tanto su contenido como su producción correlacionan con el grado de agresividad del tumor, han despertado un gran interés, tanto por su uso potencial como biomarcadores de cáncer, como por su papel en la promoción de agresividad y metástasis.

El análisis del contenido de las MVs tumorales es importante ya que éste puede modular el microambiente tumoral y promover inmunosupresión y metástasis. Interesantemente, además de que los ligandos Wnt forman parte habitual del contenido de exosomas (41), se ha reportado también la presencia de otros elementos clave de la vía Wnt, tal como β -

catenina, co-activador transcripcional de la vía Wnt canónica, en MVs que no son exosomas, para inducir actividad transcripcional Wnt en células receptoras (42). También, se le ha encontrado en oncosomas formando complejos con la proteína 14-3-3z, conocida por su papel como oncogene en múltiples tipos de cáncer (43).

Papel de las vías Wnt y HIF en la función de linfocitos Treg

Diversos estudios han demostrado que la activación de la vía Wnt canónica promueve la función de linfocitos T pro-inflamatorios Th17 mientras que inhibe la función de las células T reguladoras (31, 44), ya que la señalización mediada por Wnt/ β -catenina induce la expresión de ROR γ T resultando en la producción de grandes cantidades de IL-17 que predisponen a inflamación, colitis y tumores intestinales (44). Con respecto al efecto de la activación de la ruta Wnt canónica en las Treg, Van Loosdregt et al (45) demostraron que el factor de transcripción TCF-1 (Factor 1 de linfocitos T), que es clave en la activación de la vía Wnt canónica al unirse

a β -catenina, se asocia también a FoxP3 en las Tregs, y que TCF1/ β -catenina inhibe la actividad transcripcional mediada por FoxP3. Mediante estudios de inmunoprecipitación de cromatina (Chip), encontraron que una considerable cantidad (34%) de genes regulados por FoxP3 también son regulados por la señalización Wnt. Estos autores demostraron que la activación de la vía Wnt in vitro o in vivo, aboga la función supresora de los linfocitos Treg (45, 46) canónica es un regulador maestro que gobierna el balance entre linfocitos Th17/Tregs, influenciando el resultado de las respuestas inmunes.

Existen pocos estudios acerca de la participación de la vía Wnt no canónica en la regulación de la función supresora de las Treg. Se ha propuesto que la asociación de FoxP3 con factores de transcripción tales como NFAT, efector de la vía Wnt/ Ca^{++} no canónica, es esencial para inducir la transcripción de FoxP3, promoviendo su función supresora (35, 47).

Interesantemente, también se ha reportado que HIF-1 α estimula el desarrollo de células Th17 formando un complejo terciario con ROR γ T y p300 en el promotor de IL-17 e induce la degradación de Foxp3 promoviendo un ambiente pro-inflamatorio (48). Sin embargo, otros reportes demuestran que la expresión de FoxP3 no está regulada negativamente bajo condiciones de hipoxia y que HIF-1 α promueve la transcripción de FoxP3 para favorecer mecanismos anti-inflamatorios que limiten el daño tisular en condiciones de hipoxia (49). Por tanto, existe aún controversia sobre el mecanismo a través del cual la hipoxia regula la función de las Treg.

Las células T reguladoras son un subtipo de linfocitos CD4+ que juegan un papel crucial en el control de las enfermedades autoinmunes, así como en el mantenimiento de la homeostasis de la respuesta inmune en condiciones fisiológicas. La principal característica de las Tregs es su capacidad inmunosupresora mediante diversos mecanismos. Las nTreg son células anérgicas, dependientes de IL-2, y expresan el factor de transcripción FoxP3 (Forkhead box protein 3), que es considerado como el regulador maestro que dirige su desarrollo y función (50). Se sabe que las Tregs pueden suprimir las respuestas T específicas contra antígenos tumorales, inhibiendo la secreción de citocinas como TNF α e IFN γ , y secretando VEGF para favorecer la angiogénesis y el crecimiento tumoral (50).

La desregulación de la vía Wnt es un sello característico del cáncer de colon, y las células tumorales expresan altos niveles tanto de ligandos Wnt, como de varios receptores para estos ligandos. Estudios recientes han mostrado que los Wnts en el microambiente tumoral señalizan de manera tanto autocrina como paracrina, actuando no solo sobre células malignas sino también sobre las células del

sistema inmune, participando en la regulación de la respuesta inmune antitumoral. Sin embargo, no se conocen bien los mecanismos por los cuales los ligandos Wnt regulan esta respuesta. Se ha reportado que los tumores activan la vía Wnt/ β -catenina en las células dendríticas (DCs) para inducir inmunotolerancia al tumor a través de la supresión de las respuestas de linfocitos T efectores y de la promoción de las respuestas de linfocitos T reguladores (33, 47). Sin embargo, también se ha demostrado que tanto ligandos Wnt canónicos como no canónicos estimulan directamente a DCs murinas para inducir la producción de varias citocinas, TGF- β y de VEGF (35, 47).

TGF-beta y su papel en el microambiente tumoral.

El factor de crecimiento transformante Beta (TGF- β) es una citocina pleiotrópica que se secreta en grandes cantidades en el microambiente tumoral no solo por células malignas sino también por otras células como las del infiltrado tumoral. TGF- β actúa en las etapas primarias del cáncer como un supresor tumoral, pero eventualmente se convierte a través de varios mecanismos, en un promotor de la progresión maligna para promover invasividad, metástasis, formación de células troncales cancerosas, inestabilidad genómica y supresión de la respuesta inmune al tumor [51- 53]. Respecto a su capacidad para inducir inmunotolerancia al tumor, se ha demostrado que TGF- β inhibe la proliferación, activación y funciones efectoras de linfocitos T, y favorece la diferenciación a linfocitos T reguladores que limitan la respuesta antitumoral [52]. Sin embargo, debido a su expresión ubicua y a que participa en el metabolismo, por un lado, y por otro, a sus funciones específicas dependientes del estadio tumoral, su uso como blanco terapéutico en cáncer se ha dificultado hasta ahora (51, 52, 54).

En el CRC, las células cancerosas presentan cambios en la expresión y función de componentes de la vía del TGF- β como SMAD4, T β RII y TGF- β , lo cual conduce a una pérdida en su actividad supresora de tumores y favorece su actividad pro-tumoral y su paso por la EMT, lo que favorece la invasión y la metástasis. Además, un microambiente tumoral enriquecido en TGF- β , como ocurre en el cáncer colorectal subtipo consenso molecular 4 (CRC tipo CMS4) que es uno de los más agresivos y de peor pronóstico, puede ayudar a las células cancerosas a evadir al sistema inmune, y a generar su resistencia a agentes citotóxicos (55, 56).

Papel de los receptores de LPA en cáncer de colon.

El ácido lisofosfatídico (LPA) es un lípido extracelular derivado del suero que regula proliferación celular, supervivencia, destino celular y

movilidad celular, tanto de células normales como cancerosas (57). El LPA media sus acciones a través de receptores tipo serpentina acoplados a proteínas G. En el epitelio intestinal normal se expresan todos los receptores conocidos hasta ahora: LPA1-6, mientras que en cáncer la expresión de receptores para LPA cambia, y en el caso del cáncer de colon, se sobreexpresan los receptores LPA 1 y 2 (58, 59).

La Dra. Robles y el Dr. García Sáinz han investigado los mecanismos moleculares involucrados en la interacción entre la vía Wnt canónica y la de los receptores de LPA en cáncer de colon. Encontraron que LPA activa la actividad transcripcional mediada por β -catenina a través de su receptor LPA1 o LPA2, por varios mecanismos moleculares, tales como la interacción con la proteína Dvl, que es esencial para transducir cualquier señal Wnt. Existe evidencia de que el receptor LPA4 se sobreexpresa en células de cáncer de páncreas expuestas a estrés medioambiental o a quimioterapia, para promover resistencia al fármaco, y características asociadas a la troncalidad celular (60, 61). Además, las células de cáncer de colon DLD1 resistentes a 5-FU incrementan significativamente la expresión de LPA4 (62).

Células troncales cancerosas (CTCs) y su papel en la resistencia a tratamiento.

Las CTCs tienen la habilidad exclusiva de regenerar tumores. Comparten características con las células troncales normales, como la expresión de marcadores de célula troncal, la capacidad de autorenovación, la de originar células que se diferencian a células especializadas y la resistencia a agentes citotóxicos (62- 65). Existe una fuerte interacción entre las señales de la superfamilia del TGF- β y las de la ruta Wnt, con efectos poderosos sobre la autorenovación y la diferenciación de las células troncales, por lo que estas dos vías se consideran las rutas “maestras” de regulación de células troncales. Recientemente el grupo de la Dra. Martha Robles demostró que la activación de la vía Wnt no canónica/Calcio es esencial para mantener la capacidad de autorenovación de las células troncales (65).

La base molecular de la mayor resistencia a quimioterapia que tienen las CTCs reside en parte en la sobreexpresión de bombas transportadoras de membrana del tipo ABC, en una reparación incrementada de DNA y en la resistencia a apoptosis (64, 65). Sin embargo, la gran plasticidad génica que presentan, y su capacidad para entrar a un estado de quiescencia /dormancia en condiciones de estrés, son características cruciales en la resistencia a quimioterapia, radioterapia, y en la recurrencia del tumor (65, 66).

El proceso que lleva a la dormancia celular en cáncer es poco conocido. Aunque se han identificado algunos genes involucrados en la inducción, el mantenimiento y en la salida de la quiescencia, hasta ahora no existen marcadores establecidos que puedan ser utilizados como blancos terapéuticos (67, 68). En este aspecto, los análisis de célula única han proporcionado mucha información sobre los genes que expresan las células hiper-resistentes a tratamiento y han indicado un papel importante de los genes de respuesta a hipoxia y de algunos otros como el ICAM-1 (21, 22).

Conclusiones

El desarrollo de resistencia a terapia y recurrencia del cáncer es el mayor reto a vencer en la Oncología actual. El cáncer colorrectal tiene alta incidencia y mortalidad y en general se diagnostica en etapas avanzadas, de resistencia a tratamiento. El microambiente tumoral (MT) involucra la estrecha interacción y comunicación entre las células tumorales con las de su entorno. La hipoxia es un componente característico del MT. Existe evidencia de que la presencia de factores inducibles por hipoxia (HIFs), de ligandos Wnt y de TGF- α , ya sea secretados directamente al MT o en vesículas extracelulares, promueven el proceso de metástasis y de resistencia al tratamiento. Las células troncales cancerosas (CTCs) presentes en el tumor juegan un papel esencial en estos procesos, ya que no solamente tienen mecanismos muy eficientes de reparación de daño al DNA y de expulsión de agentes citotóxicos, sino que muestran gran plasticidad génica y la capacidad de pasar a un estado de quiescencia que les permite sobrevivir y adaptarse a condiciones adversas. La terapia convencional está dirigida a eliminar a células en activa proliferación, por lo que, al entrar a quiescencia, las CTCs escapan al tratamiento.

El avance en el conocimiento de los mecanismos y firmas moleculares asociados con la generación de quimiorresistencia en cáncer de colon proporcionaría herramientas muy valiosas para revertir la resistencia al tratamiento, y para eliminar selectivamente a las células troncales cancerosas persistentes, ambos procesos cruciales para evitar la recurrencia del tumor.

Agradecimientos

Nuestro trabajo está apoyado con recursos del proyecto No. IV200325 del PAPIIT/DGAPA/UNAM (MRF, JAGS y MMS).

Referencias

- Malla, R.R. and Kiran, P. (2022) Tumor microenvironment pathways: Cross regulation in breast cancer metastasis. *Genes Dis.* 9, 310e324.
- Yenyuwadee, S., Aliasiz, K., Wang, Q., Christofides, A., Shah, R., Patsoukis, N., and Boussiotis, V.A. (2022) Immune cellular components and signaling pathways in the tumor microenvironment. *Semin Cancer Biol.* 86,187-201.
- Butturini, E., Carcereri de Prati, A., Boriero, D. and Mariotto, S. (2019). Tumor dormancy and interplay with hypoxic tumor microenvironment. *Int J Mol Sci.* 3, 20(17):4305.
- Heberle, A.M., Prentzell, M.T., van Eunen, K., Bakker, B.M., Grellscheid, S.N. and Thedieck, K. (2015) Molecular mechanisms of mTOR regulation by stress. *Mol Cell Oncol.* 3, 2(2):e970489.
- White, E. (2012). Deconvoluting the context-dependent role for autophagy in cancer. *Nature Rev.* 12, 401-410.
- McNamee, E., Johnson, D.K., Homann, D. and Clambey, E.T. (2013) Hypoxia and hypoxia-inducible factors as regulators of T cell development, differentiation, and function. *Immunol Res.* 55, 58-70.
- Triner, D. and Shah, Y.M. (2016) Hypoxia-inducible factors: a central link between inflammation and cancer. *J Clin Invest.* 3, 3689-3698.
- Semenza, G.L. (2012) Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. *Trends Pharmacol Sci.* 33, 207-214.
- Zhang, P., Yao, Q., Lu, L., Li, Y., Chen, P.J. and Duan, C. (2014) Hypoxia-Inducible Factor 3 Is an Oxygen-Dependent Transcription Activator and Regulates a Distinct Transcriptional Response to Hypoxia. *Cell Reports.* 6, 1110-1121.
- Dengler, V.L., Galbraith, M.D. and Espinosa, J.M. (2014) Transcriptional Regulation by Hypoxia Inducible Factors. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 49, 1-15.
- Agani, F. and Jiang, B.H. (2013) Oxygen-independent regulation of HIF-1: novel involvement of PI3K/AKT/mTOR pathway in cancer. *Curr Cancer Drug Targets.* 13, 245-251.
- Santoyo-Ramos, P., Likhatcheva, M., Castañeda-Patlán, M.C., García-Zepeda, E. and Robles-Flores, M. (2014). Hypoxia-inducible factors participate in the modulation of stemness and malignancy of colon cancer cells playing opposite roles in canonical Wnt signaling. *PLOS One.* 9, e112580.
- Saint-Martin, A., Castañeda-Patlán, M.C. and Robles-Flores, M. (2017) The role of hypoxia inducible factors in cancer resistance. *J Cell Signal.* 2: 154-166.
- Raval, R.R., Lau, K.W., Tran, M.G.B., Sowter, H.M., Mandriota, S.J., Li, J.L., Pugh, C.W., Maxwell, P.H., Harris, A.L. and Ratcliffe P.J. (2005) Contrasting properties of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) and HIF-2 in von Hippel-Lindau-associated renal cell carcinoma. *Mol Cell Biol.* 25, 5675-5686.
- Koh, M.Y., Lemos, R. Jr., Xm, L. and Powis, G. (2011) The hypoxia-associated factor switches cells from HIF-1 α to HIF-2 α -dependent signaling promoting stem cell characteristics, aggressive tumor growth and invasion. *Cancer Res.* 71, 4015-4027.
- Koh, M.Y. and Powis, G. (2012). Passing the baton: the HIF switch. *Trends Biochem Sci.* 37, 364-372.
- Holmquist-Mengelbier, L., Fredlund, E., Löfstedt, T., Noguera, R., Navarro, S., Nilsson, H., Pietras, A., Vallon-Christersson, J., Borg, A., Gradin, K., Poellinger, L. and Pålman, S. (2006) Recruitment of HIF-1 α and HIF-2 α to common target genes is differentially regulated in neuroblastoma: HIF-2 α promotes an aggressive phenotype. *Cancer Cell.* 10, 413-423.
- Robles-Flores, M. (2020) Fighting cancer resistance: an overview. *Methods in Molecular Biology Series.* Chapter 1 in the Book *Cancer Cell Signaling Third Edition.* Ed. M. Robles-Flores, Vol. 2174, 3-12. Humana Press, ISBN 978-1-0716-0758-9
- Nardinocchi, L., Puca, R., Sacchi, A. and D'Orazi, G. (2009) Inhibition of HIF-1 α activity by homeodomain-interacting protein kinase-2 correlates with sensitization of chemoresistant cells to undergo apoptosis. *Mol Cancer.* 7, 8:1.
- Lee C.L., Moding, E.J. and Kirsch, D.G. (2014) Reining in radiation injury: HIF2 α in the gut. *Sci. Translational Med.* 14, 236fs20.
- Cañellas-Socias, A., Cortina, C., Hernando-Momblona, X., Palomo-Ponce, S., Mulholland, E.J., Turon, G., Mateo, L., Conti, S., Roman, O., Sevillano, M., Slebe, F., Stork, D., Caballé-Mestres, A., Berenguer-Llargo, A., Álvarez-Varela, A., Fenderico, N., Novellasdemunt, L., Jiménez-Gracia, L., Sipka, T., Bardia, L., Lorden, P., Colombelli, J., Heyn, H., Trepas, X., Tejpar, S., Sancho, H., Tauriello, D.V.F., Leedham, S., Attolini, C.S.O and Batlle, E. (2022) Metastatic recurrence in colorectal cancer arises from residual EMP1+ cells. *Nature.* 611: 603-635.
- Hu, J., Sánchez-Rivera, F.J., Wang, Z., Johnson, G.N., Ho, Y., Ganesh, K., Umeda, S., Gan, S., Mujal, A.M., Delconte, R.B., Hampton, J.P., Zhao, H., Kottapalli, S., de Stanchina, E., Iacobuzio-Donahue, C.A., Pe'er, D., Lowe, S.W., Sun, J.C. and Massagué, J. (2023) STING inhibits the reactivation of dormant metastasis in lung adenocarcinoma. *Nature.* 616, 806-820
- Saint-Martin, A., Martínez-Ríos, J., Castañeda-Patlán, M.C., Sarabia-Sánchez, M.A., Tejeda-Muñoz, N., Chinney-Herrera, A., Soldevila, G., Benelli, R., Santoyo-Ramos, P., Poggi, A. and Robles-Flores, M. (2019). Functional interaction of hypoxia-inducible factor 2- α and autophagy mediates drug resistance in colon cancer cells. *Cancers.* 11, (6):755.
- Clevers, H. and Nusse, R. (2012) Wnt/ β -Catenin signaling and disease. *Cell.* 149, 1182-1205.
- Behrens, J. (2013) Everything you would like to know about Wnt Signaling. *Sci Signal.* 6, 254.
- Zhan, T., Rindtorff, N. and Boutros, M. (2016) Wnt signaling in cancer. *Oncogene.* 36, 1461-1473.
- Sedgwick, A.E. and D'Souza-Schorey, C. (2016) Wnt Signaling in Cell Motility and Invasion: Drawing Parallels between Development and Cancer. *Cancers.* 8, 80.
- De, A. (2011) Wnt/Ca²⁺ signaling pathway: a brief overview. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 43, 745-756.
- Oishi, I., Suzuki, H., Onishi, N., Takada, R., Kani, S., Ohkawara, B., Koshida, I., Suzuki, K., Yamada, G., Schwabe, G.C., Mundlos, S., Shibuya, H., Takada, S. and Minami, Y. (2003) The receptor tyrosine kinase Ror2 is involved in non-canonical Wnt5a/JNK signalling pathway. *Genes Cells.* 8, 645-654.
- Boutros, M., Paricio, N., Strutt, D.I. and Mlodzik, M. (1998). Dishevelled activates JNK and discriminates between JNK pathways in planar polarity and wingless signaling. *Cell.* 94, 109-118.
- Staal, F.J.T. and Arens, R. (2016) Wnt signaling as master regulator of T-lymphocyte responses: implications for transplant therapy. *Transplantation* 100, 2584-2592.
- Keerthivasan, S., Aghajani, K., Dose, M., Molinero, L., Khan, M.W., Venkateswaran, V., Weber, C., Emmanuel, A.O., Sun, T., Bentrem, D.J., Mulcahy, M., Keshavarzian, A., Ramos, E.M., Blatner, N., Khazaie, K. and Gounari, F. (2014) Beta-Catenin promotes colitis and colon cancer through imprinting of proinflammatory properties in T cells. *Sci Transl Med.* 6, 225ra28.
- van Loosdregt, J., Fleskens, V., Tiemessen, M.M., Mokry, M., van Boxel, R., Meerding, J., Pals, C.E.G.M., Kurek, D., Baert, M.R.M., Delemarre, E.M., Gröne, A., Koerkamp, M.J.A.G., Sijts, A.J.A.M., Nieuwenhuis, E.E.S., Maurice, M.M., van Es, J.H., Berge, D.T., Holstege, F.C., Staal, F.J.T., Zaiss, D.M.W., Prakken, B.J. and Coffey, P.J. (2013) Canonical Wnt signaling

- negatively modulates regulatory T cell function. *Immunity* 39, 298-310.
34. Yu, Q., Sharma, A. and Sen, J.M. (2010) TCF1 and beta-catenin regulate T cell development and function. *Immunol Res.* 47, 45-55.
 35. Wu, Y., Borde, M., Heissmeyer, V., Feuerer, M., Lapan, A.D., Stroud, J.C., Bates, D.L., Guo, L., Han, A., Ziegler, S.F., Mathis, D., Benoist, C., Chen, L. and Rao, A. (2006) FOXP3 controls regulatory T cell function through cooperation with NFAT. *Cell*, 126, 375-387.
 36. Vaeth, M., Schliesser, U., Müller, G., Reissig, S., Satoh, K., Tuettenberg, A., Jonuleit, H., Waisman, A., Müller, M.R., Serfling, E., Sawitzki, B.S. and Berberich-Siebelt, F. (2012) Dependence on nuclear factor of activated T-cells (NFAT) levels discriminates conventional T cells from Foxp3+ regulatory T cells. *PNAS*. 109, 16258-16263.
 37. Dang, E.V., Barbi, J., Yang, H-Y., Jinasena, D., Yu, H., Zheng, Y., Bordman, Z., Fu, J., Kim, Y., Yen, H-R., Luo, W., Zeller, K., Shimoda, L., Topalian, S.L., Sementza, G.L., Dang, C.V., Pardoll, D.M. and Pan, F. (2011) Control of Th17/TReg balance by hypoxia-inducible factor 1. *Cell*. 146, 772-784.
 38. Clambey, E.T., McNamee, E.N., Westrich, J.A., Glover, L.E., Campbell, E.L., Jedlicka, P., de Zoeten, E.F., Cambier, J.C., Stenmark, K.R., Colgan, S.P. and Eltzschig, H.K. (2012) Hypoxia-inducible factor-1 alpha-dependent induction of FoxP3 drives regulatory T-cell abundance and function during inflammatory hypoxia of the mucosa. *PNAS*, 109, E2784-2793.
 39. Antonyak, M.A. and Cerione, R.A. (2014) Microvesicles as mediators of intercellular communication in cancer. *Methods Mol Biol.* 1165, 147-173.
 40. Abels, E.R. and Breakefield, X.O. (2016) Introduction to Extracellular Vesicles: Biogenesis, RNA Cargo Selection, Content, Release, and Uptake. *Cell Mol Neurobiol.* 36, 301-312.
 41. Koles, K. and Budnik, V. (2012). Exosomes go with the Wnt. *Cellular Logistics.* 2, 169-173.
 42. Chairoungdua, A., Smith, D.L., Pochard, P., Hull, M. and Caplan, M.J. (2010) Exosome release of Beta-catenin: a novel mechanism that antagonizes Wnt signaling. *J. Cell Biol.* 190, 1079-1091.
 43. Dovrat, S., Caspi, M., Zilberberg, A., Lahav, L., Firsow, A., Gur, H. and Rosin-Arbesfeld, R. (2014) 14-3-3 and Beta-catenin are secreted on extracellular vesicles to activate the oncogenic Wnt pathway. *Mol Oncol.* 8, 894-911.
 44. Keerthivasan, S., Aghajani, K., Dose, M., Moliner, L., Khan, M.W., Venkateswaran, V., Weber, C., Emmanuel, A.O., Sun, T., Bentrem, D.J., Mulcahy, M., Keshavarzian, A., Ramos, E.M., Blatner, N., Khazaie, K. and Gounari, F. (2014) Beta-Catenin promotes colitis and colon cancer through imprinting of proinflammatory properties in T cells. *Sci Transl Med.* 6, 225ra28.
 45. van Loosdregt, J., Fleskens, V., Tiemessen, M.M., Mokry, M., van Boxel, R., Meerding, J., Pals, C.E.G.M., Kurek, D., Baert, M R.M., Delemarre, E.M., Gröne, A., Koerkamp, M.J.A.G., Sijts, A.J.A.M., Nieuwenhuis, E.E.S., Maurice, M.M., van Es, J.H., Berge, D.T., Holstege, F.C., Staal, F.J.T., Zaiss, D.M.W., Prakken, B.J. and Coffey, P.J. (2013) Canonical Wnt signaling negatively modulates regulatory T cell function. *Immunity*. 39, 298-310
 46. Yu, Q., Sharma, A. and Sen, J.M. (2010) TCF1 and beta-catenin regulate T cell development and function. *Immunol Res.* 47, 45-55.
 47. Vaeth, M., Schliesser, U., Müller, G., Reissig, S., Satoh, K., Tuettenberg, A., Jonuleit, H., Waisman, A., Müller, M.R., Serfling, E., Sawitzki, B.S. and Berberich-Siebelt, F. (2012) Dependence on nuclear factor of activated T-cells (NFAT) levels discriminates conventional T cells from Foxp3+ regulatory T cells. *PNAS*. 109, 16258-16263.
 48. Dang, E.V., Barbi, J., Yang, H-Y., Jinasena, D., Yu, H., Zheng, Y., Bordman, Z., Fu, J., Kim, Y., Yen, H-R., Luo, W., Zeller, K., Shimoda, L., Topalian, S.L., Sementza, G.L., Dang, C.V., Pardoll, D.M. and Pan, F. (2011). Control of Th17/TReg balance by hypoxia-inducible factor 1. *Cell*. 146, 772-784.
 49. Clambey, E.T., McNamee, E.N., Westrich, J.A., Glover, L.E., Campbell, E.L., Jedlicka, P., de Zoeten, E.F., Cambier, J.C., Stenmark, K.R., Colgan, S.P. and Eltzschig, H.K. (2012) Hypoxia-inducible factor-1 alpha-dependent induction of FoxP3 drives regulatory T-cell abundance and function during inflammatory hypoxia of the mucosa. *PNAS*. 109, E2784-2793.
 50. Shevach, E.M. (2006) From vanilla to 28 flavors: multiple varieties of! T regulatory cells. *Immunity*. 25, 195-201.
 51. Dahmani, A. and Delisle, J.S. (2018) TGF- β in T cell Biology: implications for cancer immunotherapy. *Cancers*. 10, 194.
 52. Ungefroren, G. (2019) TGF- β signaling in cancer: control by negative regulators and crosstalk with proinflammatory and fibrogenic pathways. *Cancers*. 11, 384.
 53. Yang, L., Pang, Y. and Moses, H.L. (2010) TGF- β and immune cells: an important regulatory axis in the tumor microenvironment and progression. *Trends in Immunol.* 32, 220-227.
 54. Knochelmann, H.M., Dwyer, C.J., Bailey, S.R., Amaya, S.M., Elston, D.M., Mazza-McCrann, J.M. and Paulos, C.M. (2018) When worlds collide: Th17 and Treg cells in cancer and autoimmunity. *Cellular and Mol Immunol.* 15, 458-469.
 55. David, C.J., Huang, Y-H., Chen, m., Su, J., Zou, Y., Bardeesy, N., Iacobuzio-Donahue, C.A. and Massagué, J. (2016) TGF- β tumor suppression through a lethal EMT. *Cell*. 164, 1015-1030.
 56. Luo, K. (2017). Signaling Cross-Talk between TGF- β /Smad and other signaling pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 9, a022137.
 57. Lin, M-E., Herr, D.R. and Chun, J. (2010) Lysophosphatidic acid receptors: signaling properties and disease relevance. *Prostaglandins & other Lipid Mediators.* 91, 130-138.
 58. Lee, S.J. and Yun, C.C. (2010) Colorectal cancer cells - proliferation, survival and invasion by lysophosphatidic acid. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 42, 1907-1910.
 59. Yun, C.C. (2019) Lysophosphatidic acid and autotaxin-associated effects on the initiation and progression of colorectal cancer. *Cancers*. 11, 958.
 60. Wu, C., Rakhshandehroo, T., Wettersten, H.I., Campos, A., Von Schalscha, T., Jain, S. and Cheresch, D.A. (2023). Pancreatic cancer cells upregulate LPAR4 in response to isolation stress to promote an ECM-enriched niche and support tumour initiation. *Nature Cell Biology.* 25, 309-322.
 61. Arnold, F. and Sherman, M.H. (2023) LPAR4 establishes a tumour-initiating niche. *Nat Cell Biol.* 25, 217-219.
 62. Takahashi, K., Fukushima, K., Onishi, Y., Inui, K., Node, Y., Fukushima, N., Honoki, K. and Tsujiuchi, T. (2017) Lysophosphatidic acid (LPA) signaling via LPA4 and LPA6 negatively regulates cell motile activities of colon cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 483, 652-657.
 63. Katoh, M. (2017) Canonical and non-canonical Wnt signaling in cancer stem cells and their niches: cellular heterogeneity, omics, reprogramming, targeted therapy and tumor plasticity. *Int J Oncol.* 51, 1357-1369.
 64. Moreno-Londoño, A.P., Castañeda-Patlán, M.C., Sarabia-Sánchez, M.A., Macías-Silva, M. and Robles-Flores, M. (2023) Canonical Wnt pathway is involved in chemoresistance and cell cycle arrest induction in colon cancer cell line spheroids. *Int J Mol Sci.* 24, 5252.
 65. Sarabia-Sánchez, M.A., Moreno-Londoño, A.P., Castañeda-Patlán, M.C., Alvarado-Ortiz, E. and Robles-Flores, M. (2023) Non-canonical Wnt/Ca2+ signaling is essential to promote self-renewal and proliferation in colon cancer stem cells. *Front Oncol.* 13, 1121787.

66. Francescangeli, F., De Angelis, M.L., Rossi, R., Cuccu, A., Giuliani, A., De Maria, R. and Zeuner, A. (2023) Dormancy, stemness, and therapy resistance: interconnected players in cancer evolution. *Cancer Metastasis Rev.* 42, 197–215.
67. Endo, H. and Inohue, M. (2019) Dormancy in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 110, 474–480.
68. Dias, I.B., Bouma, H.R. and Henning, R.H. (2021) Unraveling the big sleep: molecular aspects of stem cell dormancy and hibernation. *Front Physiol.* 12, 624950.
69. Antonyak MA and Cerione RA. 2014. Microvesicles as mediators of intracellular communication in cancer. Chapter 11 in *Cancer Cell Signaling Second Edition* .



DRA. MARTHA ROBLES FLORES
ORCID: 0000-0001-6277-3170

La Dra. Martha Robles Flores cuando era niña, estaba muy indecisa entre estudiar Biología o Medicina, lo único que tenía muy claro era que quería dedicarme a investigar cómo curar el cáncer; con el paso del tiempo descubrió que le encantaba entender a profundidad las cosas, razón por la que estudió la Licenciatura en Biología en la Facultad de Ciencias de la UNAM, y posteriormente una maestría y un doctorado en Ciencias Bioquímicas en la Facultad de Química de la UNAM.

Ingresó a la Facultad de Medicina de la UNAM porque cuando terminó el posgrado en investigación relacionada con cáncer bajo la tutoría del Dr. Adolfo García-Sáinz, fue contratada por el Dr. Enrique Piña Garza, gran amigo de su tutor y ex Jefe del Departamento de Bioquímica. Después de trabajar juntos y publicar su primer artículo en colaboración, continuo de manera independiente

como Profesora Titular de Tiempo Completo del Departamento de Bioquímica.

Su profesión le ha enseñado a que una nunca deja de aprender, como científicos tenemos que estar al día en todos los avances que van surgiendo, la perseverancia y la organización son indispensables. Hoy en día ella valora mucho también el tener la oportunidad de poder contribuir en la educación de los estudiantes de Medicina para infundirles un gran entusiasmo y pasión por lo que hacen y para contribuir en la formación de recursos humanos de alto nivel que pueda generar un impacto importante y una influencia positiva en las nuevas generaciones.

Lo que más le enorgullece de su profesión es haber logrado reconocimiento internacional, que la consideren una experta en el campo de investigación, esto para ella es algo muy satisfactorio.

La Dra. Robles Flores recibió el Reconocimiento “Sor Juana Inés de la Cruz” en 2020, lo cual significó un gran honor, satisfacción y orgullo para para ella y para esta Universidad.

Las mujeres siempre hemos desempeñado un gran papel en la ciencia, afortunadamente la UNAM la ha apoyado mucho en sus proyectos, pero fuera de la Universidad sigue existiendo una brecha de género, por lo que las científicas tenemos que seguir demostrando que tenemos la capacidad y la pasión de hacer un gran trabajo; aconsejo a todas las jóvenes que quieran dedicarse a la investigación a que nunca renuncien a sus sueños, trabajen duro y luchen por lo que quieren.