



PAPEL DE LAS INTEGRINAS EN LA METÁSTASIS

Autor: Silvia Martín Garrido

• INTRODUCCIÓN

❖ **Exosomas:** vesículas extracelulares (30-150nm) liberadas por distintas células y con capacidad para interactuar y modificar el comportamiento de sus dianas, siendo capaces de modificar las funciones biológicas de sus células diana gracias a las biomoléculas que contienen y expresan en su superficie. (Figura 1)

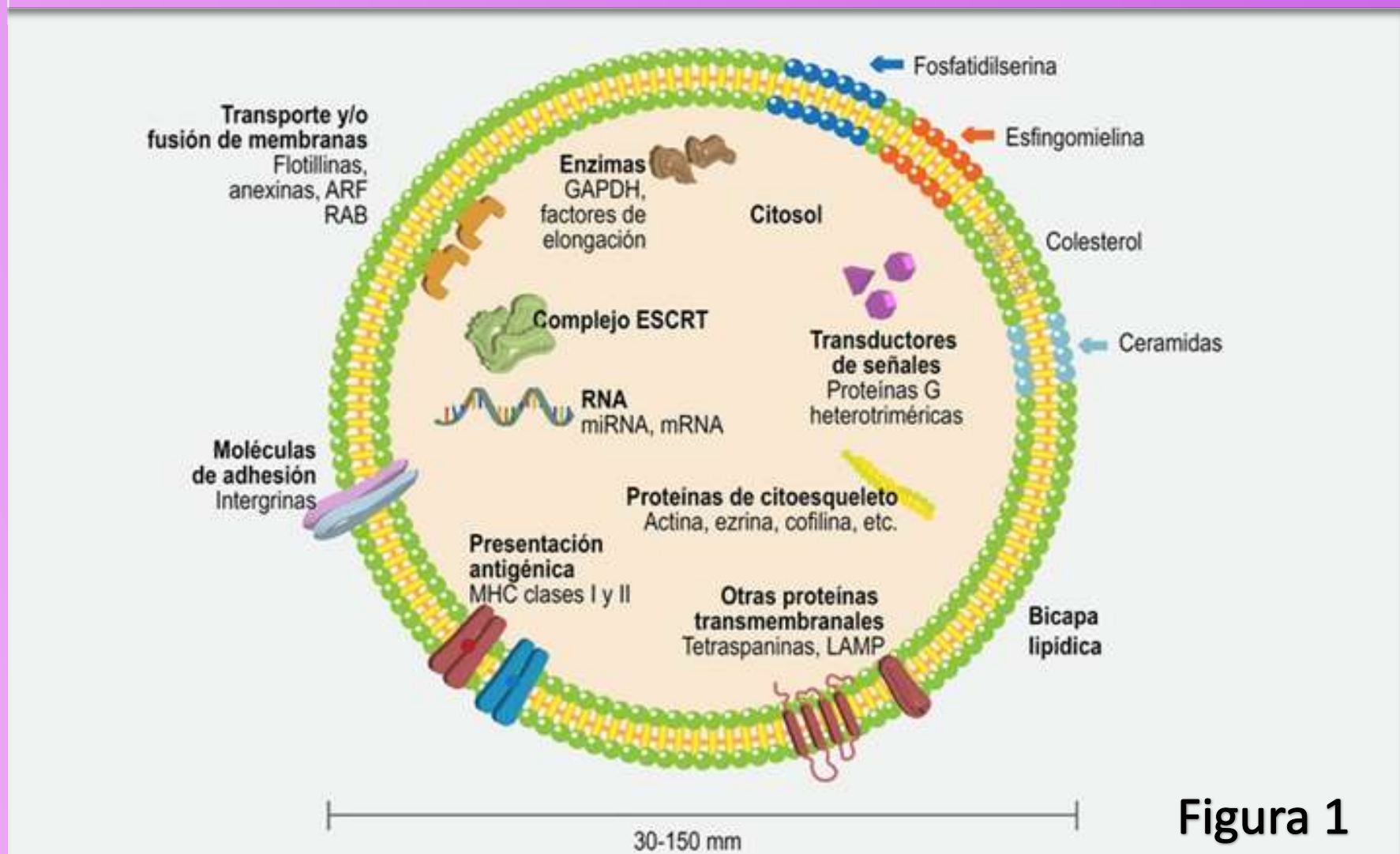


Figura 1

❖ **Integrinas:** Familia de glicoproteínas transmembrana heterodiméricas (Figura 2) localizadas en la superficie de muchos tipos de células, encargadas de la interacción y adhesión celular. Además son capaces de transmitir señales de manera bidireccional. Se han identificado 24 integrinas que resultan de la combinación de 18 unidades alfa y 8 unidades beta (Figura 3)

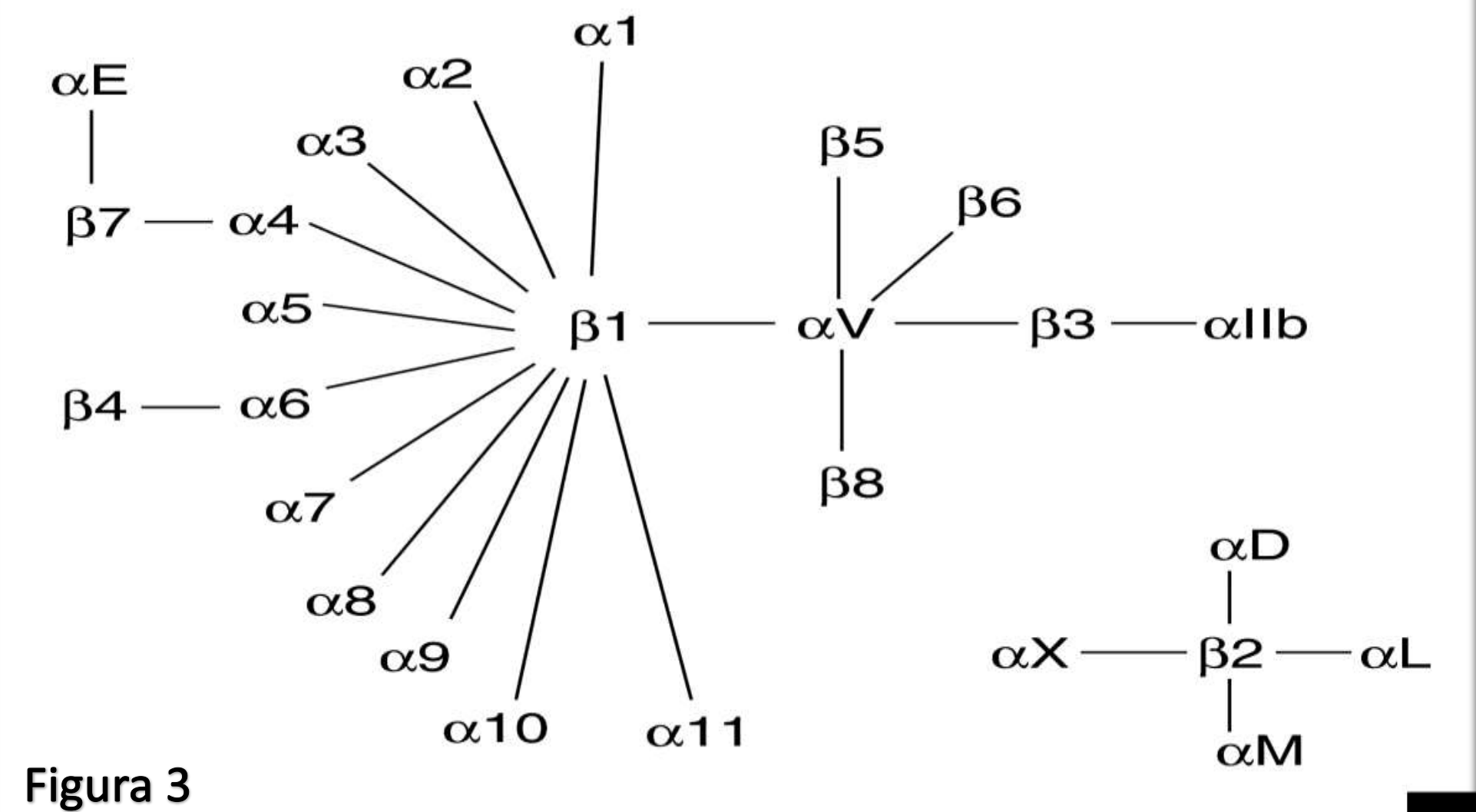


Figura 3

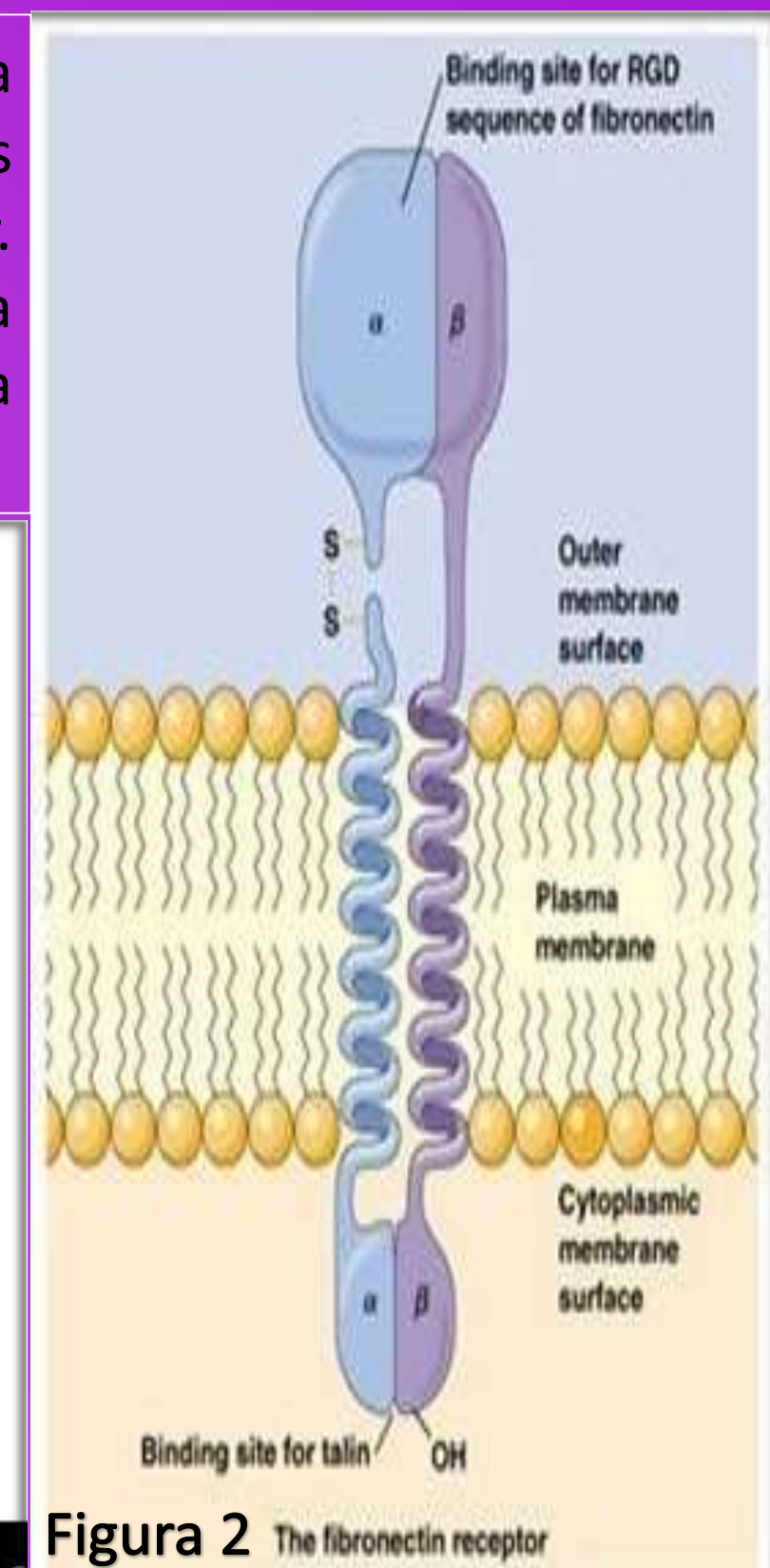


Figura 2 The fibronectin receptor

▪ OBJETIVOS

1. Expresión de las integrinas en el cáncer.
2. Implicación de las integrinas en la cascada metastásica.
3. Papel de las integrinas en el organotropismo metastásico.

▪ MATERIAL Y MÉTODOS

Para este trabajo, se realizó una revisión bibliográfica de artículos de investigación recogidos en PubMed, Elsevier y MedLine; durante los últimos cinco años.

▪ RESULTADOS Y DISCUSIÓN

❖ **Expresión en cáncer:** Las integrinas $\alpha\beta3$, $\alpha\beta5$, $\alpha\beta6$, $\alpha\beta8$ se encuentran expresadas en distintos tipos de cáncer (gástrico, glioma, pulmón) (Tabla 1). La integrina $\alpha\beta3$ expresada en cáncer de mama y próstata provoca metástasis en hueso (Tabla 2).

Integrina	Tipo de cáncer	Tipo celular
$\alpha\beta3$	Cáncer gástrico	Células tumorales, endoteliales y del estroma
	Glioma	Células tumorales y endoteliales
	Cáncer de pulmón	Células tumorales y endoteliales
	Cáncer pancreático	Células tumorales
$\alpha\beta5$	Cáncer de próstata	Células endoteliales
	Cáncer gástrico	Células tumorales, endoteliales y del estroma
	Cáncer de pulmón	Células tumorales y del endotelio
$\alpha\beta6$	Cáncer de mama	Células tumorales
	Cáncer de colon	
	Cáncer de hígado	
$\alpha\beta8$	Cáncer de ovario	Células tumorales
$\alpha\beta8$	Cáncer de próstata	

Tabla 1

Tipo de tumor	Integrina expresada	Metástasis
Mama	$\alpha\beta3$	Hueso
Próstata	$\alpha\beta3$	Hueso
Páncreas	$\alpha\beta3$	Ganglio linfático
Ovario	$\alpha4\beta1$	Metástasis peritoneal

Tabla 2

▪ CONCLUSIONES

- ✓ Las integrinas favorecen la migración e invasividad de las células tumorales.
- ✓ Las integrinas son capaces de activar rutas de señalización en las células diana, lo que ayuda a preparar un ambiente favorable (nicho pre-metastásico) para que se produzca la metástasis
- ✓ Las integrinas promueven la adhesión y la fusión de los exosomas tumorales con las células diana.
- ✓ Potencial diana terapéutica en estrategias antitumorales.

❖ **Cascada metastásica:** Las integrinas han demostrado estar implicadas en casi todas las etapas de la cascada: migración e invasión, extravasación, evasión de la respuesta inmune y preparación del nicho pre-metastásico en el tejido diana. (Figura 4)

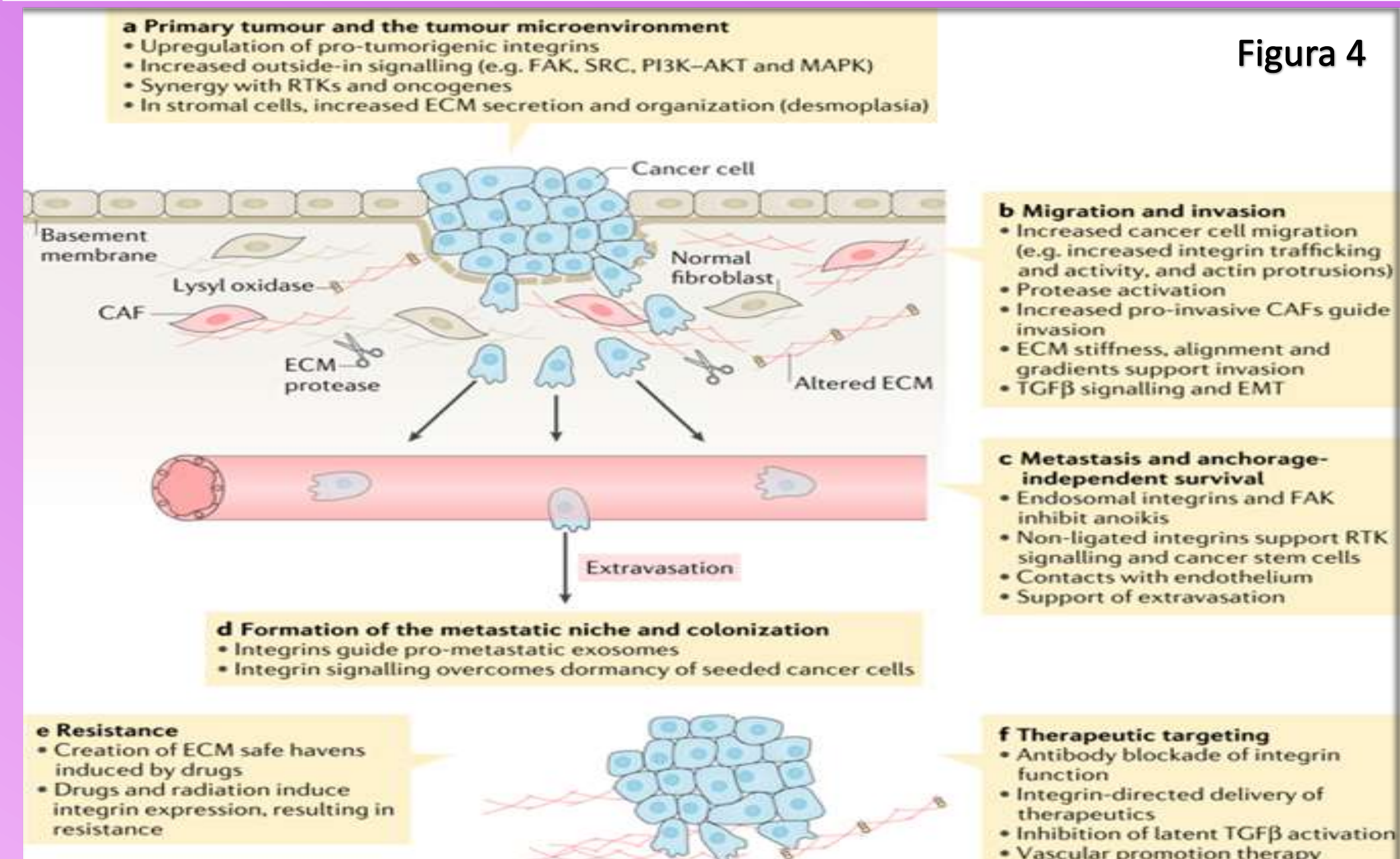


Figura 4

❖ **Organotropismo metastásico (Figura 5):** Las integrinas expresadas en la superficie de los exosomas tumorales son las responsables de dirigir a estas vesículas al órgano diana (A). De esta manera, los exosomas se fusionan con las células presentes en el órgano diana induciendo diversos cambios moleculares y celulares que hacen posible la formación de un microambiente adecuado, denominado nicho pre-metastásico (B), donde colonizarán las células metastásicas (CMs) procedentes del tumor primario (C).

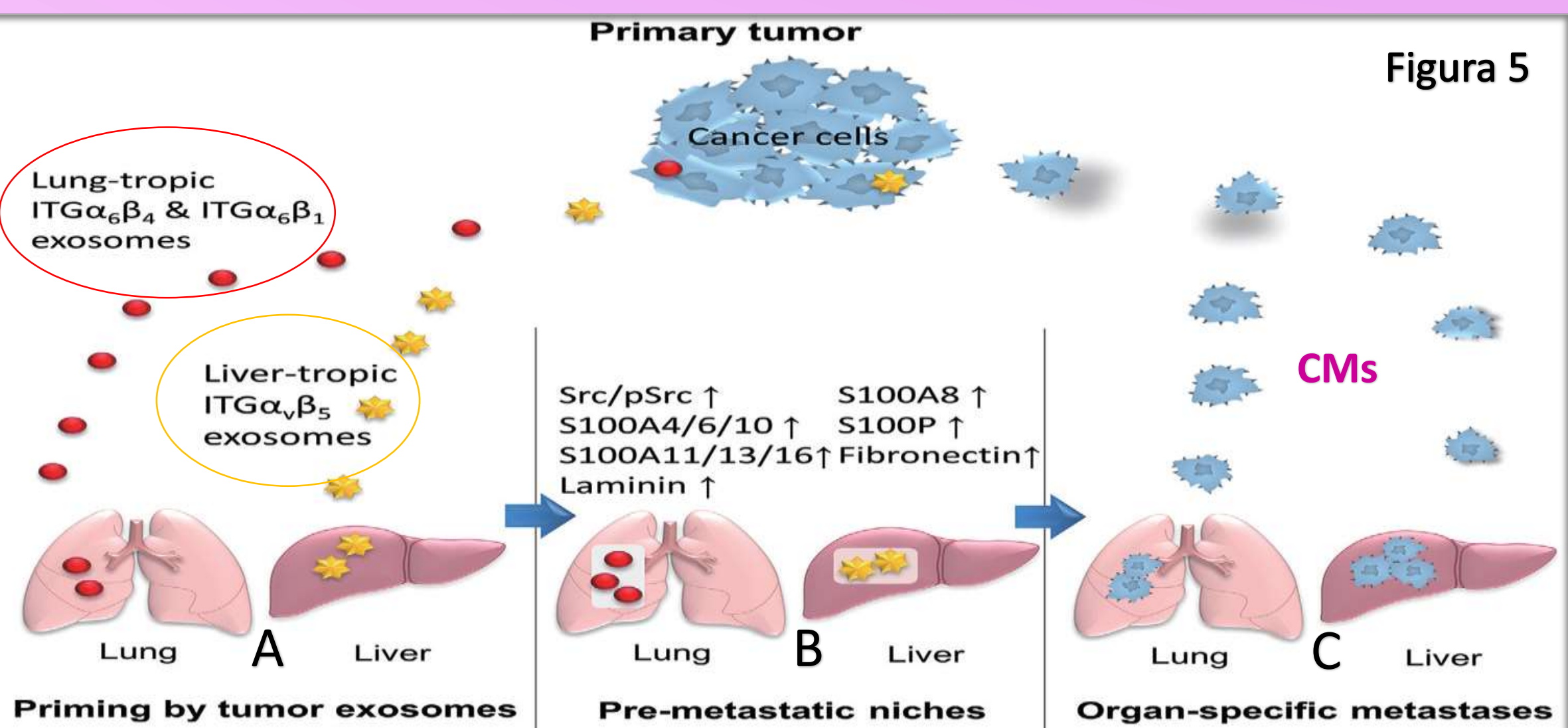


Figura 5

▪ BIBLIOGRAFÍA

1. Maarten P. Bebelman, Martine J. Smit, D. Michiel Pegtel, S. Rubina Baglio. Biogenesis and function of extracellular vesicles in cancer [Internet]. 2018. [Consulta 22 de Nov 2018]; 188 (1): 1-11.
2. Raghu Kalluri. The biology and function of exosomes in cancer [Internet]. 2016. [Consulta 26 de Oct 2018]; 128(4): 1208-1214.
3. Xi Li, Yanan Wang, Qi Wang, Yinying Liu, Wei Bao, Sufang Wu. Exosomes in cancer: Small transporters with big functions [Internet]. 2018 [Consulta 9 de Nov 2018]; 435: 55-65.
4. Vignesh SundararajanFazlul H. SarkarThamil Selvee Ramasamy. The versatile role of exosomes in cancer progression: diagnostic and therapeutic implications. 2018. [Consulta 19 de Ene 2019]; 41 (3): 223-252.
5. Christoph Kahlert, Raghu Kalluri. Exosomes in Tumor Microenvironment Influence Cancer Progression and Metastasis [Internet]. 2013. [Publicado en HHS Public Access]. [Actualizado 22mar 2013]. [Consulta 19 de ene 2019]; 91(4): 431-437.
6. Hellyeh Hamidi, Mika Pietilä, Johanna Ivaska. The complexity of integrins in cancer and new scopes for therapeutic targeting [Internet]. 2016. [Consulta 22 de Ene 2019]; 115(9): 1017-1023.
7. Ayuko Hoshino, Bruno Costa-Silva, Tang-Long Shen, Goncalo Rodrigues, Ayako Hashimoto, Milica Tomic Mark. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis [Internet]. 2015. [Consulta 19 de Ene 2019]; 527: 329-345.