

Transición epitelio – mesenquima y cáncer.

Francisco Arvelo^{1,2} y Felipe Sojo^{1,2}

¹Fundación Instituto de Estudios Avanzados-IDEA, Area Salud, Caracas-Venezuela.

²Laboratorio de Cultivo de Tejidos y Biología de Tumores, Instituto de Biología Experimental, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Palabras clave: cáncer; epitelio; caderina; plasticidad; transición epitelio-mesenquima.

Resumen. La migración e invasión de células cancerosas son componentes claves de la enfermedad metastásica, que es la principal causa de muerte en pacientes con cáncer. La transición epitelio-mesenquima (TEM) y la transición mesenquima-epitelio (TME) son una vía implicada en la metástasis del cáncer. Este proceso comprende la degradación de las uniones célula-célula y célula-matriz extracelular, y la subsecuente pérdida de la regulación de proteínas de unión como la caderina-E, por lo que las células experimentan una reorganización del citoesqueleto. Estas alteraciones están asociadas con un cambio de la forma celular, de una morfología epitelial a una mesenquimatosas. La comprensión de la base molecular y celular de la TEM y de la TME, proporciona conocimientos fundamentales sobre la etiología del cáncer, que pueden conducir a nuevas estrategias terapéuticas. En esta revisión, discutimos algunos de los mecanismos reguladores y el papel patológico de la plasticidad epitelio-mesenquima, con un enfoque en los conocimientos sobre la complejidad y la dinámica de este fenómeno en el cáncer.

Epithelial-mesenchymal transition and cancer.

Invest Clin 2023; 64 (3): 379 – 404

Keywords: cancer; epithelium; cadherin; plasticity; epithelial-mesenchymal transition.

Abstract. Cancer cell migration and invasion are critical components of metastatic disease, the leading cause of death in cancer patients. The epithelium-mesenchyme-transition (EMT) and mesenchyme-epithelium-transition (MET) are pathways involved in cancer metastasis. This process involves the degradation of cell-cell and cell-extracellular matrix junctions and the subsequent loss of regulation of binding proteins such as E-cadherin. Cells undergo a reorganization of the cytoskeleton. These alterations are associated with a change in cell shape from epithelial to mesenchymal morphology. Understanding EMT and MET's molecular and cellular basis provides fundamental insights into cancer etiology and may lead to new therapeutic strategies. In this review, we discuss some of the regulatory mechanisms and pathological role of epithelial-mesenchymal plasticity, focusing on the knowledge about the complexity and dynamics of this phenomenon in cancer.

Received: 21-12-2022

Accepted: 11-03-2023

INTRODUCCION

El cáncer constituye un problema de salud mundial debido a un aumento de la población, al envejecimiento, la adopción de un estilo de vida en el que existen factores de riesgo como el hábito de fumar, el sedentarismo, una alimentación deficiente, la obesidad, etc. Tradicionalmente, se consideraba el cáncer como un proceso exclusivo del genotipo celular como único causante. Actualmente, se abarca como un sinergismo entre el genotipo celular, y el microambiente tumoral. Estudiar este proceso complejo como un todo es difícil, mientras que hacerlo por etapas más sencillas y estudiarlas por separado, permite obtener resultados parciales, que en conjunto facilitan el estudio del proceso. Actualmente, la tendencia se centra en adquirir la capacidad de proporcionar un tratamiento adecuado a cada paciente, lo que se denomina una medicina de precisión, asu-

miendo que la biología que tiene cada tumor es única para cada caso. Esto permitirá desarrollar fármacos dirigidos a blancos específicos en las células tumorales, evitando dañar las células no tumorales, y disminuyendo sus efectos secundarios ¹. La progresión tumoral es un proceso complejo en el que están implicadas múltiples alteraciones genéticas que conducen a las células normales a malignizarse, a través de un proceso de transformación progresivo ². Se han descrito ocho alteraciones fisiológicas características de las células tumorales, comunes en la mayoría de los tumores, que son: 1) autosuficiencia de las señales de crecimiento, 2) insensibilidad a las señales inhibitoras de crecimiento, 3) evasión de la muerte celular programada o apoptosis, 4) potencial replicativo ilimitado, 5) capacidad de angiogénesis, 6) capacidad invasiva y metastática, 7) reprogramación del metabolismo energético, y 8) evasión del sistema inmune ³.

Células epiteliales: El tejido epitelial recubre las superficies externas e internas del organismo y está formado por una o varias capas de células unidas entre sí. Presenta una estructura característica formada por capas de células epiteliales unidas entre sí mediante contactos celulares, entre los que se incluyen: uniones estrechas, uniones adherentes, uniones tipo comunicantes y desmosomas. Así mismo, las células se contactan con la membrana basal, a través de enlaces célula-sustrato, que las separa de las células del tejido conectivo denominado estroma. La polaridad ápico-basal es característica de las células epiteliales, ya que presentan su superficie apical hacia el lumen, y su superficie basal hacia la membrana basal. Esta polarización conlleva una localización asimétrica del núcleo celular sobre la superficie basal, y una mayor superficie apical donde están presentes proteínas de superficie celular, mediante las cuales se establecen los diferentes tipos de uniones con células epiteliales adyacentes ⁴.

Los carcinomas. Son los más comunes de todos los cánceres, y tienen su origen en células epiteliales. Presentan una gran complejidad estructural, donde se observan diferentes tipos celulares, incluyendo células normales o no neoplásicas, que constituyen el estroma y que representan alrededor del 90% de la masa tumoral, y las células tumorales o transformadas. Los tipos celulares que forman el estroma son fibroblastos, células endoteliales, células de músculo liso, adipocitos, macrófagos y linfocitos, entre otras. La comunicación entre los diferentes tipos celulares que forman el estroma y el epitelio se define como heterotípica, que es fundamental para mantener la arquitectura y estructura del tejido. Las células estromales y epiteliales colaboran en la formación de la matriz extracelular (MEC) ⁵.

Invasión y metástasis en carcinomas. Los carcinomas comienzan en la zona epitelial en contacto estrecho con la membrana basal, y se consideran benignos mientras que las células que lo forman no atraviesen

la membrana basal. En algunos casos, los carcinomas adquieren la capacidad de romper la membrana basal, invadir el estroma y metastatizar; es a partir de este punto que se denominan malignos, y se considera a este tumor original, como un tumor primario. Para que ocurra la invasión local del estroma, se requiere la secreción de proteasas que degradan la MEC para generar espacios a través de los cuales pueden migrar las células tumorales. En algunos tipos de cánceres, las propias células tumorales secretan sus propias proteasas, mientras que, en otros tipos de tumores, son las células estromales las que secretan dichas proteasas ⁶.

Para que un tumor primario crezca, necesita que se desarrolle una red de vasos linfáticos y sanguíneos para cubrir las necesidades metabólicas de las células, como nutrientes y oxígeno. Esta nueva formación de vasos se denomina linfangiogénesis y angiogénesis, respectivamente, y la entrada de las células a los vasos linfáticos y sanguíneos ocurre mediante un proceso denominado intravasación, accediendo así al torrente circulatorio y permitiendo la diseminación de las células tumorales ⁷. En algunas ocasiones, estas células tumorales presentes en el sistema circulatorio, pueden penetrar en un tejido distal al tumor primario mediante un proceso denominado extravasación, y dar lugar a micrometástasis. Las células que forman parte de la micrometástasis pueden crecer, dividirse y formar una macrometástasis para alcanzar el estadio de colonización, y dar lugar a lo que se denomina tumor secundario ⁸. La probabilidad de que una célula tumoral complete todos los pasos descritos, desde la ruptura de la membrana basal, invasión hasta la formación de metástasis, es muy baja. Los primeros pasos son ejecutados con elevada eficiencia por las células metastáticas, no así los pasos finales que implican la colonización. Aún así, el hecho de que células neoplásicas circulen por el torrente circulatorio corporal se considera un factor de mal pronóstico para el paciente. Las metástasis son responsables de alrededor del

90% de las muertes por cáncer, por eso es importante un diagnóstico precoz, así como el estudio de nuevas terapias que bloqueen los estadios tempranos del proceso de invasión y metástasis ⁹.

Transición epitelio-mesénquima: fisiológica y patológica

La progresión tumoral de carcinomas se caracteriza por la capacidad de invasión por parte de las células tumorales epiteliales que sufren múltiples alteraciones al someterse a un proceso denominado “Transición epitelio-mesénquima (TEM)”, y que tiene lugar en estadios tempranos de la invasión y la metástasis. Durante la TEM en cáncer, las células epiteliales pierden su fenotipo epitelial y polarizado ^{10,11}. Este proceso está acompañado de una reorganización del citoesqueleto celular y de una pérdida de adhesión célula-célula y célula-sustrato, que dan lugar a una morfología mesenquimal, que proporciona a las células una capacidad invasiva y de metástasis, pudiendo migrar por el torrente sanguíneo a órganos distales diferentes al tumor primario ^{12,13}.

La TEM fue inicialmente descrita por Elisabeth Hay, durante el desarrollo embrionario, como un paso clave para la formación de órganos y tejidos ¹⁴. La TEM se ha observado en los procesos de regeneración tisular, fibrosis, y cáncer. El proceso de TEM se ha descrito en tres marcos biológicos muy diferentes, donde la generación de células mesenquimales es común para todos ellos, mientras que el proceso biológico a través del cual se adquiere el fenotipo mesenquimal es muy diferente. Se conocen tres tipos de TEM propuestos en función del proceso biológico: Tipo I: asociada con la implantación, la formación embrionaria y el desarrollo de órganos. Todos estos procesos precisan generar diferentes tipos celulares, que comparten fenotipos mesenquimales comunes. Tipo II: asociada con la cicatrización de heridas, regeneración tisular, inflamación y fibrosis, este proceso genera fibroblastos y otros tipos celulares relacionados para rege-

nerar el tejido dañado después de un traumatismo o una inflamación. Tipo III: asociada a la conversión de células epiteliales en células mesenquimales, que pueden migrar e invadir tejidos, favoreciendo la progresión tumoral ¹¹.

Transición epitelio-mesénquima (TEM) y cáncer

La adquisición de capacidades propias de células mesenquimales por parte de las células epiteliales, implica una progresión maligna de las mismas a través de un proceso biológico en el que se suprimen los marcadores celulares epiteliales, y donde las células pierden su polaridad, y las uniones célula-célula. Esto provoca cambios en la morfología celular y en el citoesqueleto, lo que hace que las células pierdan el fenotipo epitelial y adquieran una morfología similar a fibroblastos, adquiriendo capacidades de migración e invasión celular ¹⁵. Estos cambios están acompañados por la pérdida de marcadores epiteliales en las células, tales como caderina-E, zonula ocludens-1 (ZO-1), citoqueratinas (proteína fibrosa de los filamentos intermedios del citoesqueleto), así como por un incremento de los marcadores mesenquimales que incluyen caderina-N, vimentina, actina de músculo liso, y proteína-1 específica de fibroblastos, además de la producción de componentes de matriz extracelular como colágeno tipo I y fibronectina (glucoproteína) ¹⁶ (ver Fig. 1). La desestabilización del complejo caderina-E/catenina, provoca una acumulación citoplasmática de catenina, que es capaz de translocarse al núcleo donde actúa como activador de Tcf-1/LEF (factores de transcripción involucrados en la vía de señalización Wnt), y por consiguiente comienzan a expresarse genes que codifican proteínas con un importante papel oncogénico, tales como ciclina D1 (proteínas que controlan la progresión de la fase G1 a la fase S) y c-Myc (protooncogen), originando la inducción del proceso TEM ¹⁷. No está claramente definido el total de señales que contribuye al proceso de TEM asociado al

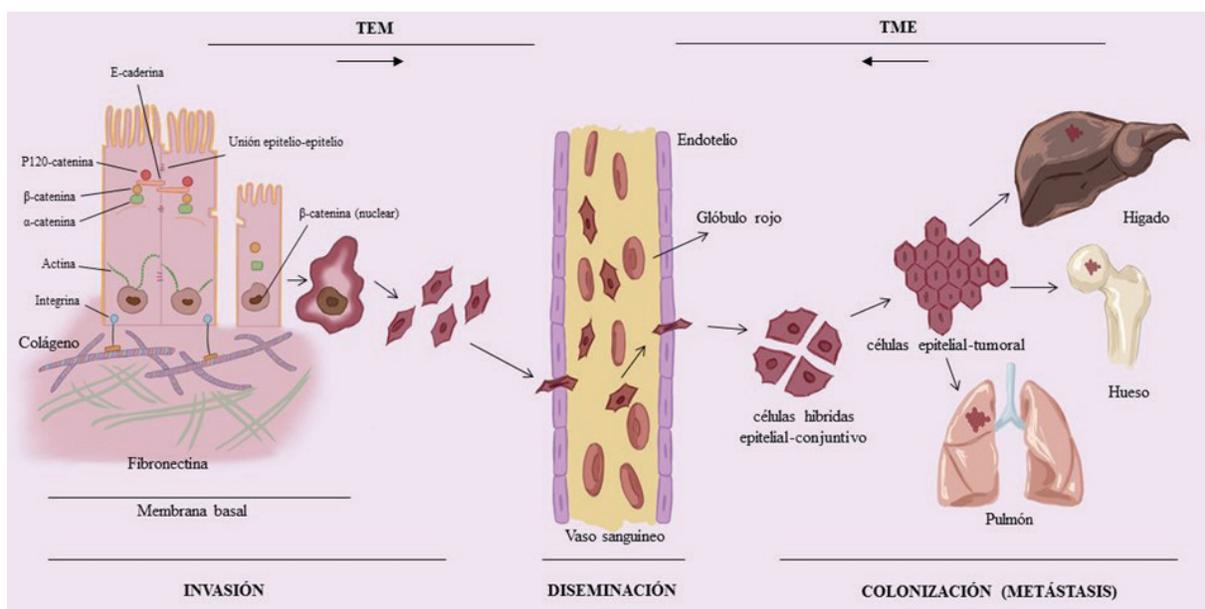


Fig. 1. Plasticidad tumoral. Estado de la transición epitelio-mesenquima (TEM) y del proceso inverso transición mesenquima-epitelio (TME). (Diseño Gabriel Sojo, 2023).

cáncer. Una hipótesis plantea que mediante las comunicaciones heterotípicas originadas por las células del estroma asociados al tumor, se inducen las alteraciones genéticas y epigenéticas, que sufren las células tumorales durante el proceso de formación del tumor primario. Además, las células estromales también pueden secretar factores de crecimiento, tales como el factor de crecimiento hepático (HGF)¹⁸, el factor de crecimiento epidérmico (EGF)¹⁹, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)²⁰, y el factor de crecimiento transformante beta (TGFβ)²¹, que pueden inducir la expresión de los factores de transcripción Snail, Slug, ZEB-1, ZEB-2 y Twist^{22,23}. Estos factores de transcripción actúan como represores transcripcionales de la caderina-E, originando por consecuencia, la pérdida de uniones entre las células epiteliales y de la polaridad apical. Durante la progresión tumoral la pérdida de la caderina-E va acompañada de la expresión de las caderinas mesenquimales caderina-N, caderina-P, caderina-6, caderina-11 (glucoproteína transmembrana)²⁴. En cáncer de próstata y de mama la sobreexpresión de caderina-N promueve la moti-

lidad y la migración celular²⁵. En el cáncer colorrectal se ha observado un significativo incremento de la expresión de caderina-N comparado al tejido adyacente sano, y se ha relacionado con una baja diferenciación tumoral, y una baja supervivencia²⁶. El intercambio de caderina-E por caderina-N en cáncer epitelial de vejiga se ha propuesto como un factor de malignidad que identifica a las células tumorales epiteliales de vejiga con un fenotipo invasivo²⁷. Así mismo, la caderina-P y la caderina-11 se expresan en cáncer de mama invasivo, mientras que la caderina-6 se encuentra sobreexpresada en carcinoma renal²⁸.

Plasticidad epitelial: implicaciones clínicas

La TEM es un proceso transitorio y reversible, es decir, las células epiteliales que han adquirido capacidades y fenotipos mesenquimales pueden revertir el proceso, y volver a su estado epitelial original diferenciado, a través del procedimiento denominado Transición mesenquima-epitelio (TME), que es transitorio y reversible, y que recibe el nombre de plasticidad epitelial^{29,30} (Fig. 1). Clínicamen-

te, el proceso de TEM tiene lugar en las células del carcinoma primario, probablemente en estadios tempranos de la invasión y la metástasis. La TEM en la progresión tumoral está en discusión, porque la identificación y detección de células tumorales circulantes (CTCs), que sufren un proceso de TEM en el torrente sanguíneo de pacientes oncológicos es muy difícil, debido a que se encuentran presentes en muy bajo número. Las CTCs son células tumorales que se desprenden del tumor primario y viajan por el torrente sanguíneo hasta alcanzar otras partes del cuerpo originando metástasis tumorales³¹. Las metástasis tumorales son las causantes de la mayoría de las muertes por cáncer. El proceso biológico de la metástasis es muy poco eficaz, ya que menos del 0.01% de las células presentes en el tumor primario es capaz de acceder al torrente sanguíneo y dar lugar a las metástasis³². Se considera que las metástasis clínicas ocurren incluso antes de detectar el tumor primario, lo que sugiere que el proceso de TEM ha tenido lugar antes de que el tumor crezca en el órgano primario³³. Terapéuticamente, hay diferentes estrategias para poder impedir la formación de metástasis a través de la acción sobre la TEM: a saber 1) Inhibir la inducción de la TEM, 2) Promover la TME, 3) eliminar o inhibir funcionalmente a las células tumorales mesenquimales³⁴. En cáncer de ovario, una de las primeras estrategias para bloquear la metástasis fue inhibir el proceso de TEM para prevenir la diseminación de células tumorales desde el tumor primario³⁵. Se ha observado que la inducción de la TEM conduce a la colonización, crecimiento y formación de tumores secundarios y por consiguiente a la micrometástasis³⁶; por lo que en principio, el objetivo fue bloquear aquellas células que se diseminaban y así evitar su desplazamiento y el inicio de la metástasis. Al iniciarse el bloqueo muchas de estas células, ya estarían trasladándose a los tejidos blanco, producto de su liberación del tumor primario en las etapas tempranas del desarrollo tumoral. Por tal motivo, el tumor primario no sería el objetivo sino el nicho metastásico, evitando el alo-

jamiento, división y formación de nuevos tumores al bloquear las señales de crecimiento que evitaría la colonización a otros tejidos¹³.

Uniones adherentes: caderinas-E

La caderina-E, es la mejor caracterizada de las uniones adherentes en células epiteliales de mamíferos. La caderina-E es un supresor de tumores, y su pérdida de expresión es un marcador de TEM, y está asociada a estadios tempranos de invasión y metástasis, a un menor grado de diferenciación, y a un mal pronóstico clínico³⁷. La pérdida de regulación de la caderina-E en las uniones adherentes es importante, ya que marca los estadios tempranos de cáncer antes que ocurra la metástasis. Es importante destacar que las células epiteliales deben mantenerse unidas entre sí para estructurar el epitelio que formará parte de un tejido polarizado e íntegro en su estructura³⁷.

Estructura de la caderina-E

La caderina-E es el prototipo mejor caracterizado de la familia de las células epiteliales. Se expresa en todos los epitelios presentes en mamíferos, y funcionalmente, se ha relacionado con el mantenimiento de la polaridad ápico-basal y la preservación de la supervivencia, y del control de la proliferación celular. Esta proteína está codificada por el gen *cadherin 1 (CDH1)* presente en el brazo largo del cromosoma 16. El dominio citoplasmático se divide en 1) dominio de juxtamembrana, y 2) dominio de unión a catenina³⁸. Se ha propuesto que la regulación del mantenimiento de caderina-E en las uniones célula-célula, se realiza a través del bloqueo de la interacción de miosina II, proteína motora dependiente de actina, con caderina-E evitando de esta manera su disgregación³⁹.

Inhibidores de microtúbulos y transición epitelio-mesénquima

El citoesqueleto celular está formado por el citoesqueleto de actina, los filamentos intermedios y la red de microtúbulos, y juega un papel fundamental en el proceso

de TEM. La reorganización del citoesqueleto de actina durante la progresión tumoral, es el paso clave en la adquisición de capacidades migratorias e invasivas de las células tumorales que promueven la metástasis celular. Se ha observado una sustitución de la citoqueratina presente en los filamentos intermedios por vimentina, durante la TEM⁴⁰. Los microtúbulos proporcionan la fuerza motora necesaria para la migración celular durante la progresión tumoral, los cuales se distribuyen uniformemente en el citoplasma de las células epiteliales no transformadas, mientras que las protusiones de la membrana celular, debido a TEM son estructuras asociadas a microtúbulos⁴¹. Dada la función de los microtúbulos en el crecimiento y la proliferación celular, son considerados blancos para el empleo de compuestos que inhiben la polimerización de los microtúbulos en el tratamiento de pacientes con cáncer⁴². Los compuestos antimetabólicos que se fijan a microtúbulos se clasifican en dos grupos: 1) agentes estabilizadores de microtúbulos, y 2) agentes desestabilizadores de microtúbulos que actúan inhibiendo la polimerización, como la vinflunina y el nocodazole. Por otra parte, el compuesto quinolina-6-il oxyacetamidas, identificado inicialmente como un fungicida frente a un amplio rango de fitopatógenos, también actúa como un desestabilizador de microtúbulos, con propiedades antiproliferativas en células tumorales de pulmón y ovario resistentes al tratamiento con otras drogas antineoplásicas^{43,44}. Las drogas que inhiben la actividad de los microtúbulos puede tener un efecto potencial sobre la adhesión celular⁴⁵.

Regulación de la caderina-E

En la mayoría de los cánceres humanos de origen epitelial, se ha demostrado a menudo la pérdida de caderina-E⁴⁶. Los niveles de caderina-E para mantener la adhesión celular dependen del balance entre la síntesis y la degradación⁴⁷. Existe una correlación inversa entre los niveles de caderina-E, el estadio del tumor y la tasa de mortalidad,

aunque en algunos tumores diferenciados se expresa la caderina-E⁴⁸. La restitución de los complejos formados por la interacción de caderina-E con catetina- β , catetina- Σ (proteína intracitoplasmática), y p120, induce a una reversión del fenotipo mesenquimal hacia el fenotipo epitelial de células tumorales en cultivo celular⁴⁹.

Los reguladores de caderina-E son:

a. Reguladores genéticos o epigenéticos.

En tumores de mama y ovario se han identificado alteraciones genéticas del gen *CDH1*, que codifica para caderina-E, que causan la pérdida de su funcionalidad⁵⁰. La región del promotor de *CDH1* que corresponde a las islas CG, sufre una metilación anormal o hipermetilación, ocasionando pérdida de la expresión de caderina-E⁵¹.

b. Reguladores transcripcionales

La acción de diferentes represores transcripcionales de caderina-E durante la TEM, como Snail, Slug, Twist, ZEB-1, y ZEB-2, da origen a la pérdida de expresión de la caderina-E⁵².

c. Reguladores post-traduccionales.

La regulación post-traducciona se realiza a través de la fosforilación, la glicosilación o la proteólisis. La fosforilación de los residuos de tirosina de la caderina-E, está mediada por el EGF y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), responsable de la fosforilación de caderina-E, y relacionado con la pérdida de caderina-E⁵³. La proteína caseína quinasa 1 (CK1) es un regulador negativo de la caderina-E que participa en la fosforilación de residuos en su dominio citoplasmático⁵⁴. Diferentes metaloproteasas de la matriz (MMP), como MMP2, MMP9 y MMP14, participan en la degradación de la caderina-E. La caderina-E está representada como una molécula soluble de 80 kDa, que se encuentra en células tumorales en cultivo y en las biopsias tumorales⁵⁵. En el cáncer nasofaríngeo la sobreexpresión de MMP-2 inhibe la adhesión célula-célula,

promoviendo la TEM e invasión tumoral, con una baja regulación de cadherina-E y alta regulación de cadherina-N, fibronectina y Slug ⁵⁶.

Migración de las células mesenquimáticas

Una vez que ha ocurrido la TEM, las células mesenquimáticas invaden la membrana basal y sintetizan matriz de fibronectina, que proporciona una vía para la migración de estas células mesenquimales durante la TEM, manteniendo el fenotipo mesenquimal ⁵⁷. La presencia de fibronectina en la MEC aumenta la rigidez del sustrato, ⁵⁸ controlado por las señales SMAD (factor de transcripción) y JNK (quinasa) activadas por TGF- β (factor de crecimiento β) ⁵⁹. Una mayor cantidad de fibronectina junto con Ras (reguladoras de los procesos de transducción) activado en las células epiteliales, provoca el reemplazo de las integrinas $\alpha_6\beta_3$ por las $\alpha_5\beta_1$ que mejoran la capacidad migratoria de las células, aumentando su adhesión celular a la fibronectina ⁶⁰. El aumento de colágeno tipo I y fibronectina en la MEC, también se correlaciona con el cambio de las integrinas a un estado de unión a ligandos de alta afinidad, aumentando la actividad de señalización a través de FAK (proteína de anclaje) e ILK (integrina), promoviendo la TEM ⁶¹. La diversidad en las afinidades de unión de diferentes integrinas, permite a las células responder a una amplia gama de elementos extracelulares, y mediar en diferentes cascadas de señalización en respuesta a un entorno de matriz cambiante. A medida que cambia la composición de la MEC, también lo hace la abundancia de integrinas en la superficie celular, lo que promueve la progresión de la TEM bajo el control del entorno pericelular. Las integrinas $\alpha_v\beta_3$ facilitan la fosforilación de TGF- β RII mediada por Src (proto-oncogen), originando un sitio de acoplamiento para ShcA (receptor nuclear) y GRB2 (proteína de receptor de crecimiento), que envían señales a través de la vía p38 MAPK (proteínas quinasa) para inducir TEM ⁶². La importancia del colágeno tipo I en la TEM

es evidente en varios sistemas celulares. El colágeno tipo I se asocia con la TEM en los carcinomas de pulmón, mama y páncreas, lo que destaca la importancia del entorno de la matriz en la metástasis ⁶³. La inducción de TEM depende de la interacción entre las fibras de colágeno tipo I y la integrina $\alpha_2\beta_1$, lo que desencadena una cascada intracelular ⁶⁴. El colágeno de tipo I provoca la fosforilación de I κ B (inhibidor de κ B) dependiente de ILK para aumentar la abundancia de NF- κ B (factor de transcripción) de localización nuclear, que promueve la expresión de *SNAI1* y *LEF1* (proteína en células B y T) para inducir TEM ⁶⁵. El aumento de colágeno tipo I activa las vías de JNK, donde se ha demostrado que la inhibición farmacológica de la señalización de JNK anula la migración mediada por colágeno tipo I, y la metástasis de las células en cáncer de mama ^{66,67}.

Heterogeneidad y resistencia

La heterogeneidad biológica que se manifiesta a través de mecanismos tanto genéticos como no genéticos, contribuye a las diferencias fenotípicas entre las diferentes subpoblaciones de células cancerosas que residen en tumores individuales. Se reconoce la capacidad de las células cancerosas para adquirir estados fenotípicos alternativos, sin cambios mutacionales en su genoma. El concepto de células madres cancerosas (CMC) postula la presencia de poblaciones menores de CMC que tienen la capacidad de sembrar nuevos tumores. Existen mecanismos reguladores epigenéticos que pueden contribuir a la diversidad fenotípica de distintas subpoblaciones de células cancerosas dentro de un tumor. Esto se basa en el concepto de que células cancerosas fenotípicamente distintas que residen dentro de la misma masa tumoral están organizadas en jerarquías, semejante a la jerarquía de células madres del tejido no neoplásico. En los tumores las células con fenotipo CMC deberían en principio, renovarse por sí mismas, para generar nuevas CMC que se diferencien en una descendencia

cia menos tumorigénica y no autorrenovadora; es decir, las no CMC que forman la mayor parte del tumor. El concepto de CMC tal vez define la eficacia a menudo limitada de las terapias convencionales contra el cáncer, debido a que se centran en la población mayor de células no CMC dentro de los tumores individuales y no eliminando específicamente las CMC. Las evidencias experimentales han demostrado que las CMC son más resistentes que las no CMC. Esto demuestra la capacidad de las CMC para ser precursoras de nuevas masas tumorales, lo que trae como consecuencia la recaída clínica. En los cánceres epiteliales, estos cambios adaptativos pueden involucrar, al menos en parte TEM y el proceso inverso TME. La TEM puede desencadenar la reversión a un fenotipo similar a CMC,^{68,69} lo que proporciona una asociación entre TEM, CMC y resistencia a los fármacos que origina cambios fenotípicos sin que ocurran cambios genéticos. Se ha observado una relación directa entre TEM y resistencia a quimioterapia, además de la importancia del proceso de TEM en la invasión y la metástasis. Existen múltiples estudios clínicos que ensayan compuestos farmacológicos cuyo blanco terapéutico son genes implicados en el proceso de plasticidad epitelial. La detección de altos niveles de Zeb-1 y Twist, represores transcripcionales de caderina-E, y por consiguiente reducción de caderina-E y otros marcadores epiteliales que se relaciona con la resistencia al tratamiento con diferentes drogas, como son 5-fluorouracilo, gemcitabina o cisplatino⁷⁰. La disminución en la expresión de caderina-E se utiliza en el ámbito clínico como factor del mal pronóstico, ya que se relaciona con una baja diferenciación epitelial de las células tumorales, y se asocia a procesos de invasión y metástasis que implican baja supervivencia en diferentes tipos de cáncer tales como el cáncer de mama o cáncer colorrectal⁷¹. En el cáncer colorrectal (CCR) una de las neoplasias malignas más agresivas, la LACTB (serina proteasa mitocondrial que actúa como re-

gulador del metabolismo de los lípidos mitocondriales) funciona como un supresor de tumores. Se ha demostrado que LACTB puede inhibir la TEM y la proliferación del cáncer de mama. LACTB (serina proteasa) regula el nivel de PIK3R3 (fosfatidil-inositol 3-quinasa) para promover la autofagia e inhibir la TEM y la proliferación. Estos efectos se logran en parte a través de la vía de señalización PI3K /AKT (oncogén de retrovirus murino)/ mTOR (proteína quinasa) en el CCR⁷².

Mecanismo de resistencia a fármacos inducida por TEM

Durante mucho tiempo se ha tratado de establecer una relación entre TEM y la resistencia a los medicamentos, pero hasta el presente no se ha dilucidado un mecanismo concreto. Probables evidencias se han obtenido de los trabajos con las CMC, con los cuales se tienen perspectivas sobre el mecanismo de resistencia a los fármacos en células sometidas a TEM. Las CMC son una subpoblación de células que forma parte de la masa tumoral responsable de la tumorigénesis⁷³. Se han encontrado similitudes en las vías de señalización de Wnt, Hedgehog y Notch (vías de señalización que regulan la proliferación, diferenciación y migración) en el fenotipo activado TEM y CMC. Estas vías son críticas para el mantenimiento y renovación de CMC⁷⁴. Esto sugiere que las células sometidas a TEM presentan propiedades parecidas a las células madres al compartir vías de señalización de fenotipo resistente a fármacos^{75,76}. La terapia del cáncer está asociada con la quimioresistencia y la recurrencia después de la quimioterapia^{77,78}. Esta resistencia se asocia a su vez, con la presencia, dentro de los tumores, de poblaciones agresivas de células cancerosas que desarrollaron mecanismos de quimioresistencia que conducen a una disminución de las tasas de supervivencia de pacientes tratados por cáncer⁷⁹. En varios estudios, se han identificado estas poblaciones de cánceres agresivos como CMC^{80,81}. La quimioresistencia media-

da por CMC se basa en varios mecanismos celulares:

1. Baja tasa de proliferación. La quimioterapia se dirige a las células altamente proliferativas, a través del daño en el ADN e inhibición de la división mitótica; su acción es limitada cuando se aplica a células cancerosas lentas y que no se dividen, como las CMC^{82,83}. Algunos estudios han demostrado que las CMC de diferente origen tisular, podrían resistir el efecto de una amplia gama de fármacos como la doxorrubicina, temozolomida, cisplatino, paclitaxel, etopósido y metotrexato⁸⁴. Por lo tanto, el desarrollo de terapias que se dirijan a las células inactivas o de división lenta como CMC es esencial para prevenir cánceres recurrentes.

2. Expresión de transportadores de “casette” de unión a ATP (ABC). Esta gran superfamilia de proteínas de membrana, funciona en el transporte transmembrana de varios sustratos mediante la conversión de la energía obtenida de la hidrólisis del ATP⁸⁵. Aunque, el tipo de transportadores ABC varía de un tipo de cáncer a otro, las CMC expresan altos niveles de estos transportadores, lo que contribuye a un mayor transporte de compuestos quimioterapéuticos fuera de las células, contribuyendo así a la quimiorresistencia de las CMC. Por ejemplo, el transportador ABCB1 conocido como MRP1 (proteína de resistencia a múltiples fármacos 1), expresado por CMC en glioblastoma, está involucrado en la salida de una variedad de compuestos terapéuticos que incluyen: metotrexato, edatrexato, ZD1694, doxorrubicina, daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina, etopósido, vincristina, vinblastina, paclitaxel, irinotecán, SN-38, flutamida e hidroxiflutamida⁸⁶. Por otra parte, el transportador MDR1 (proteína de resistencia a múltiples drogas 1), expresado igualmente por CMC se encuentra en cánceres de ovario y de mama, leucemia mieloide aguda (LMA), glioblastoma y carcinoma de células renales, proporciona multiresistencia a fármacos como las antraciclinas, actinomicina D, col-

chicina, etopósido, tenipósido, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, paclitaxel, docetaxel, vincristina y vinblastina⁸⁷. Hay otros transportadores ABC con capacidad como ABCA1 (transportador de casette de unión al ATP A1), que se expresa en las CMC de ovario y que transporta cisplatino⁸⁸. En las células sometidas a TEM con sobreexpresión de los transportadores ABC y mostraron un fenotipo de resistencia a fármacos similares a las CMC. Saxena y col. en 2011, demostraron que los promotores de los transportadores ABC, contienen varios sitios de unión para TEM-TF. La sobreexpresión de TEM-TF como Twist, Snail y FOXC2 (factor de transcripción), aumentó la actividad promotora y la expresión de transportadores ABC en células de cáncer de mama. Estas células mostraron una resistencia diez veces mayor al tratamiento con doxorrubicina comparadas con el control⁸⁹.

3. Aumento de la expresión de aldehído deshidrogenasas (ALDH). Esta superfamilia de enzimas es determinante para la desintoxicación de sustratos de aldehídos endógenos y exógenos al catalizar la oxidación de aldehídos a ácidos carboxílicos⁹⁰. Las ALDH están altamente expresadas en CMC de diferentes tipos de cánceres, y sus niveles elevados de expresión se correlacionan con un deficiente pronóstico en pacientes con cáncer⁹¹. Además, están asociadas con la quimiorresistencia mediada por CMC, aunque sus mecanismos de acción no han sido bien dilucidados⁹².

4. Resistencia a la apoptosis. Las CMC resisten la apoptosis mediada tanto por la vía de muerte intrínseca (dependiente de mitocondrias), como por la vía de los receptores de muerte celular extrínseca⁹³. Por ejemplo, los CMC de glioma y leucemia humanos, expresan bajos niveles de Fas y ligando de Fas (Fas-L) (proteínas de membranas), lo que da como resultado resistencia a la muerte celular mediada por receptores extrínsecos⁹⁴. Además, de la vía apoptótica extrínseca, la proteína pro-supervivencia Bcl-2 está in-

volucrada en la vía de muerte dependiente de mitocondrias, a través de sus interacciones inhibitorias con los proapoptóticos Bax y Bak. La proteína Bcl-2 (proto-oncogen), se encontró sobreexpresada en células madre de leucemia, glioma y glioblastoma ⁹⁵. La inactivación de las vías de muerte celular intrínsecas y extrínsecas, asegura una ventaja de supervivencia selectiva para las CMC.

5. Respuesta de reparación del ADN.

Otra ventaja de supervivencia está relacionada con la capacidad de las CMC para activar oportunamente el sensor de daño del ADN ⁹⁶. Este proceso involucra vías de reparación del ADN que incluyen la reparación por escisión de nucleótidos (REN), reparación por escisión de bases (REB), reparación de errores de apareamiento (MMR), reparación directa y reparación de rotura de doble hebra (DSB). La evidencia de la resistencia de CMC a la radioterapia, fue proporcionada por un estudio que demostró la capacidad de las células madre de glioblastoma para activar eficientemente el *ATM* de la serina/treonina quinasa y el daño en el ADN de la proteína quinasa de control (Chk1) en respuesta a las radiaciones ionizantes ⁹⁷.

6. Microambiente CMC. Los nichos de células madre representan áreas de tejido que proporcionan microambientes específicos, que mantienen y promueven la capacidad de las CMC para autorrenovarse y generar progenies diferenciadas ⁹⁸. El nicho de células madre es necesario para determinar el destino de estas células, ya que su comportamiento está influenciado por su asociación con otras células del nicho. Este concepto es aplicable a las CMC, donde la interacción con estos nichos es necesaria para el mantenimiento de las poblaciones de CMC. El microambiente es un complejo altamente heterogéneo compuesto por células tales como células estromales, células inmunes y células epiteliales, y una red de macromoléculas extracelulares que proporciona soporte a las células dentro de la MEC ⁹⁹. Las células que se encuentran en el nicho promueven el crecimiento, el mantenimien-

to y la diferenciación de las CMC. Las terapias contra el cáncer no han tenido éxito, ya que los fármacos eliminan la población masiva de células cancerosas, sin afectar a las poblaciones de CMC ¹⁰⁰.

7. Fibroblastos asociados al cáncer (FAC). Expresan un apoyo mecánico para las CMC a través de la producción de colágeno fibrilar. Los FAC fibroblastos asociados al cancer (FAC), también secretan la citocina CXCL12 (ligando 12 de quimiocina del motivo CXC), factores de crecimiento como el HGF, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), que contribuyen al aumento de la proliferación, invasión y metástasis de las CMC ¹⁰¹. Los FAC participan en la heterogeneidad celular a través del TGFβ1, que promueve la TEM relacionada con CMC ¹⁰².

8. Células inmunes. Las células inmunes contribuyen al estado inflamatorio crónico del microambiente de las CMC, que potencia la proliferación, invasión y metástasis tumorales ¹⁰³. Los macrófagos asociados a tumores (TAM) y las células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) secretan TGFβ, que contribuye a la TEM, la invasión y las metástasis ¹⁰⁴. Las células inmunes del microambiente contribuyen a la evasión tumoral a través de una variedad de mecanismos. Los TAM, a través del TGFβ reclutan células T reguladoras (Tregs) dentro del nicho y contribuyen a la inmunosupresión. Las MDSC, secretan factores de crecimiento como TGFβ, y las citocinas reclutan células T auxiliares para promover su actividad inmunosupresora ¹⁰⁵.

9. Células madre mesenquimales (CMM). Son células estromales multipotentes que pueden diferenciarse en osteocitos, adipocitos y condrocitos. Estas células migran a sitios inflamatorios crónicos como es el caso del cáncer, donde contribuyen a la metástasis al secretar TGFβ que promueve la TEM ¹⁰⁶. También participan en la colonización de cáncer secundario en cánceres metastásicos de mama, próstata y pulmón

¹⁰⁷. Las CMM promueven la proliferación del cáncer gástrico y la angiogénesis a través de la secreción de VEGF, proteína 2 inflamatoria de macrófagos (MIP-2), TGF- β 1 y las citocinas proinflamatorias interleucinas IL-6 e IL-8 ¹⁰⁸. Las CMM pueden originar FAC, que contribuyen aún más a la heterogeneidad de las células del microambiente CMC y a su potencial metastásico ^{109,110}.

10. Células endoteliales. La angiogénesis es clave para el microambiente de CMC, ya que proporciona nutrientes para el metabolismo, que son necesarios para su autorrenovación y capacidades invasivas y metastásicas. A través de los vasos tumorales, las células inmunitarias como las Treg, contribuyen a la supresión inmunitaria ¹¹¹. Las células endoteliales, junto con las células perivasculares, constituyen los componentes básicos de los vasos, y son estimuladas por factores angiogénicos como el VEGF dentro de un entorno hipóxico como el cáncer. Esto resulta en un aumento de la vasculatura del tumor y un mayor crecimiento y metástasis ¹¹². Además, las células endoteliales tumorales secretan citocinas como IL-3, granulocitos (glóbulos blancos)-CSF (factores estimuladores de colonias de células sanguíneas), granulocitos-macrófagos-CSF (GM-CSF), IL-1, IL-6, VEGF-A y bFGF (factor de crecimiento de fibroblastos), que promueven y conservan la autorrenovación y la progresión mediada por CMC ¹¹³.

11. Hipoxia. En el cáncer, la hipoxia ocurre como resultado de condiciones isquémicas ¹¹⁴. Por lo tanto, la baja tensión de oxígeno es capaz de provocar cambios en el fenotipo celular y cooperar con otras vías para inducir la TEM. La TEM inducida por hipoxia, está estrechamente mediada por la vía de señalización de HIF (factor de transcripción), que contribuye al crecimiento tumoral agresivo y a la invasividad. Estudios experimentales han demostrado que el crecimiento en condiciones hipóxicas, puede reprogramar las células epiteliales a un fenotipo mesenquimatoso, debido a la activación de represores de la transcripción de

cadherina-E, lo que conduce a la promoción del potencial invasivo ¹¹⁵. Se han propuesto varios aspectos de los posibles mecanismos moleculares. En primer lugar, la activación de HIF-1 y 2 puede inducir TEM mediante la regulación positiva de factores de transcripción asociados a TEM o represores como Twist, Snail, Slug y SIP1/ZEB2 (factor de transcripción) en células cancerosas ^{116,117}. En segundo lugar, la hipoxia y la vía HIF activan las vías de señalización asociadas a TEM como TGF- β , Notch, NF- κ B, Wnt/catenina- β y Hedgehog ^{118,119}. La hipoxia y la vía de HIF pueden inducir el fenotipo o las características de la TEM, mediante la regulación de las citocinas inflamatorias asociadas a la TEM, como el aumento de la expresión del factor de necrosis tumoral α inducido por hipoxia (TNF- α), la interleucina 6 (IL-6) y IL-1 β , que promueve la inducción del fenotipo TEM ^{120,121}. Así mismo, la hipoxia y la vía de HIF pueden inducir la TEM mediante la regulación directa o indirecta de proteínas o enzimas que median las interacciones célula-matriz, y facilitan la motilidad y la invasión mediadas a través de la regulación de LOX / LOX2 (lisil oxidasa), Hey1, Hes1 (represores transcripcionales) y el activador del plasmínogeno tipo uroquinasa (uPA) ^{122,123}.

12. Estroma. El estroma desempeña un papel en la protección de las CMC contra la quimioterapia y otros tratamientos, proporcionando a las CMC, estímulos de señalización resistentes a través de receptores de superficie para activar otras líneas de defensa. Los miofibroblastos tumorales, secretan factores de crecimiento como el HGF y la periostina, para activar la señalización de Wnt en el cáncer colorrectal y el de mama ^{124,125}. Las células estromales secretan altos niveles de HGF, lo que hace que las células cancerosas humanas de muchos tipos co-cultivadas, adquieran resistencia a varios fármacos, en particular a los de RAF (proteína quinasa) ¹²⁶. Otros factores de crecimiento o citocinas, incluidos la IL-6, el FGF y la neuregulina 1, ayudan a formar el llamado “nicho quimiorresistente” de las CMC, activando

diversas vías de señalización de supervivencia ¹²⁷. Además, las integrinas de los receptores de MEC, están altamente asociadas con la supervivencia de la CMC y la resistencia a fármacos, lo que representa un papel crítico para el MEC ¹²⁸. El marcador de superficie de células madre CD44, inicialmente identificado como el receptor de localización de linfocitos, se expresa comúnmente en células madre embrionarias y adultas, así como en las CMC. Esto ocurre porque se une a su ligando hialuronano para regular muchos aspectos de la función de las células madre, incluida su autorrenovación. La señalización de CD44 también ayuda a mantener la integridad genómica de las células madre al protegerlas y reparar el ADN después del daño oxidativo. Además, CD44 está implicado en la regeneración de CMC responsables de la quimiorresistencia ¹²⁹.

13. Canales iónicos que promueven TEM. El microambiente hipóxico además de promover programas de supervivencia adaptativos en el cáncer, se asocia con la resistencia, la apoptosis, la angiogénesis y la migración, e induce la TEM en una variedad de tipos de células cancerosas ¹³⁰. El calcio (Ca^{2+}) es un mensajero intracelular que desempeña un papel crucial en el cáncer, incluida la proliferación ¹³¹. La angiogénesis y la metástasis, también están involucradas en la inducción de TEM a través del EGF como una consecuencia de la entrada de Ca^{2+} a la célula ¹³². El microambiente del tumor es rico en ATP, por lo tanto es probable que aumenten los niveles de Ca^{2+} libre intracelular, mediante la activación de los receptores purinérgicos ¹³³ o indirectamente, a través de la activación de proteínas G y la generación de trifosfato de 1,4,5 inositol (IP_3) por el receptor P2Y ¹³⁴.

El canal iónico del potencial receptor transitorio canónico-1 (TRPC1), es un componente clave de las respuestas a la hipoxia en las células de cáncer de mama. Esta regulación incluye el control de eventos específicos de TEM, y la activación de vías de señalización mediadas por hipoxia, como la

activación del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidermal), STAT3 (citoquina) y el marcador de autofagia LC3B, a través del factor inducible por hipoxia-1 α (HIF1 α). El receptor transitorio canónico-1 (TRPC1), regula los niveles de HIF1 α en las líneas celulares de cáncer de mama MDA-MB-468 y HCC1569 deficientes en PTEN. Esta regulación surge de los efectos sobre la traducción constitutiva de HIF1 α en condiciones normóxicas a través de una vía dependiente de Akt. En apoyo adicional al papel de TRPC1 en TEM, su expresión está estrechamente asociada con genes relacionados con TEM y metástasis en tumores de mama. La expresión de TRPC1 también es de pronóstico significativo para los cánceres de mama basales, en particular los clasificados como positivos para los ganglios linfáticos. Los roles definidos de TRPC1 se podrían investigar terapéuticamente para el control de rutas oncogénicas en células de cáncer de mama ¹³⁵.

14. Hormonas

Insulina. La señalización del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), está constituida por una red dinámica de proteínas que incluye los ligandos (IGF-I e IGF-II) y sus receptores asociados, proteínas de unión a IGF (IGFBP) y proteasas de IGFBP ¹³⁶. La proteína IGF-1, ha estado más fuertemente implicada en la progresión del cáncer de mama debido a su efecto mitogénico y antiapoptótico sobre las células epiteliales mamarias ¹³⁷. El IGF-I puede actuar de forma endocrina, paracrina o autocrina. Por consiguiente, los niveles y la actividad de IGF-1 se han examinado de cerca en tejidos proliferativos, para estudiar su relación con los cambios en la morfología celular asociados con la progresión del cáncer. La insulina puede estimular la síntesis del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), y ambos tienen potentes efectos mitogénicos sobre las células tumorales. La insulina y el IGF-1 pueden activar las vías PI3K/Akt/mTOR y Ras/Raf/MAPK, estimulando así el crecimiento tumoral ¹³⁸. Estos productos génicos dan como resultado la activación ex-

tracelular de MMP. Las MMP junto a la MEC pueden activar a TGF- β 1. El TGF- β 1 aumenta la producción de la matriz extracelular, como la fibronectina, como parte de su papel en la inducción de TEM. Por otra parte, la IGFBP-3 inducida por TGF β puede actuar como un promotor tumoral en presencia de fibronectina, ya que podría mediar en la actividad pro-tumorigénica de TGF β para inducir TEM¹³⁹. En ratones inmunosuprimidos, las células epiteliales mamarias humanas sobreexpresaron IGF-IR, que se asoció con el inicio de TEM, mediante la regulación positiva de Snail y la regulación negativa de cadherina-E¹⁴⁰. En base a la sobreexpresión del IGF-IR, se asocia con un fenotipo agresivo en una variedad de tumores¹⁴¹.

Leptina. Es pro-tumorigénica, actúa sobre las células epiteliales de mama promoviendo la proliferación a través de la señalización de estrógenos, la activación de MAPK y STAT3, y la inhibición de la apoptosis mediante la activación de AKT¹⁴². Además, es pro-angiogénica e induce la TEM en el cáncer de mama, además promueve la auto-renovación tanto de las CMC como del cáncer de mama¹⁴². La leptina participa en la señalización para la activación de un circuito proinflamatorio que promueve la progresión del cáncer. Se ha demostrado que la interferencia entre IL-1, leptina y Notch promueve la proliferación, la migración y la regulación positiva del factor de crecimiento endotelial vascular y del receptor 2 en el cáncer de mama¹⁴³. Wang y col. en 2015, señalaron que la leptina promueve la TEM en las células del cáncer de mama a través de la regulación positiva de IL-8, mediante la activación de la vía de señalización PI3K/Akt¹⁴⁴. La leptina también promueve la migración e invasión de las células del epitelio mamario mediante la activación de un complejo regulador formado por las cinasas FAK y Src, que favorecen la expresión de las proteínas relacionadas con la formación de estructuras proteolíticas, implicadas en la invasión y progresión del cáncer. Tizapa y col. en 2019, señalaron que la sobreexpresión y activación

de la proteína Hic-5 durante la TEM, favorece la formación de invadopodios, promoviendo la degradación de los componentes de la MEC e induciendo la metástasis del cáncer¹⁴⁵.

Adiponectina. Tiene un papel importante en el metabolismo de la glucosa, los lípidos, la sensibilidad a la insulina, la angiogénesis, la inmunidad, la inflamación y el cáncer¹⁴⁶. La adiponectina inhibe la proliferación de células de cáncer de mama con receptores estrógenos negativos, a través de la señalización de MAPK y AKT, promoviendo la apoptosis y regulando negativamente las propiedades metastásicas, al inhibir la señalización de mTOR mediante la activación del complejo enzimático (AMPK), mientras que a bajas concentraciones podría promover el crecimiento y la progresión del tumor en cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos^{147,148}. Funciona también como potencial supresor de tumores, inhibiendo la TEM, pero es frecuentemente silenciada en el cáncer de próstata por hipermetilación del promotor¹⁴⁹. Existen estudios que han demostrado la asociación inversa entre la adiponectina y el riesgo de cáncer de próstata o cáncer de próstata de grado alto^{149,150}. Así mismo, desempeña un papel en el bloqueo de la carcinogénesis, mediante la inhibición de la proliferación y la promoción de la apoptosis, e inhibe el VEGF α , evitando así, la neovascularización del cáncer¹⁵¹. La adiponectina provoca la detención del ciclo celular de las líneas de células del estroma y del epitelio prostático e induce la apoptosis aumentando la caspasa-3 y regulando negativamente el gen Bel2 (linfoma de células B)¹⁵². En el cáncer de pulmón, la adiponectina puede ejercer un efecto antiproliferativo a través de la regulación por disminución de CREB (proteína involucrada en la tumorigénesis y significa: proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc). Se demostró que las concentraciones fisiológicas disminuían significativamente la proliferación celular del adenocarcinoma de pulmón humano¹⁵³. En un estudio de cáncer de

tiroides, Dossus y col. en 2018, detectaron bajos niveles de adiponectina circulante, que generalmente acompaña a la obesidad, y que se asocian con un mayor riesgo de cáncer de tiroides ¹⁵⁴. Porcile C y col. en 2014, demostraron que la adiponectina inhibía la proliferación celular de las líneas celulares de glioblastomas humanos, al inducir la detención del crecimiento dentro de la fase G1. Además, observaron que regulaba negativamente la acción del factor de crecimiento similar a IGF-1, aboliendo la proliferación inducida por IGF-1 de las líneas celulares de glioblastoma ¹⁵⁵.

Estrógeno. El estrógeno E2 (estradiol) induce la TEM. Durante la progresión del tumor, el estrógeno puede fomentar la motilidad celular y la invasión del cáncer de mama ER positivo al promover la TEM ¹⁵⁶. La señalización ER α puede regular la caderina-E y TEM a través de Slug ¹⁵⁷. El ER β (receptor de estrógeno β) inhibe TEM en el cáncer de próstata desestabilizando el factor de transcripción inducible por hipoxia e inhibiendo la localización nuclear de Snail, mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular ¹⁵⁸. El Midkine (MK), factor de crecimiento que se une a la heparina, es capaz de ejercer actividades como la proliferación celular, la migración celular y la angiogénesis, también puede inducir TEM a través de la señalización Notch2/Jak2-Stat3(citoquinas) en queratinocitos humanos ¹⁵⁹ e impulsar la TEM en las células de cáncer de páncreas, mediante la activación de la señalización Notch ¹⁶⁰. EL MK también se induce fuertemente durante la oncogénesis, la inflamación y la reparación de tejidos inducida por E2. En las líneas celulares de adenocarcinoma de pulmón LTEP-a2 and A549, E2, regula el incremento de la expresión de MK. Así mismo, E2 indujo el reclutamiento de ER β como elemento de la respuesta a estrógenos (ERE) en el promotor MK. La transcripción de MK inducida por E2 fue mediada principalmente por ER β , lo que sugiere que la MK inducida por E2 juega un papel importante en la progresión de la TEM. Resultados similares de

los niveles de proteínas relacionados con E2, MK y TEM fueron obtenidos en tejidos clínicos del adenocarcinoma de pulmón ¹⁶¹.

Testosterona. En el cáncer de vejiga, la expresión del receptor de andrógenos (RA), es más elevada, además la expresión de RA aumenta con la etapa del tumor, especialmente en el tejido del cáncer metastásico, lo que señala que RA representa un factor crítico en el desarrollo del cáncer de vejiga ¹⁶². Se demostró que TEM desempeña un papel vital en la metástasis del carcinoma urotelial, relacionado a través de VEGF, EGF y TGF- β ¹⁶³. El TGF- β puede regular RA para activar la TEM, proporcionando evidencias para que RA pueda considerarse como una terapia contra el cáncer urotelial. La acción de los andrógenos se ejerce a través del eje que implica la síntesis testicular de testosterona, su transporte a los tejidos diana y su conversión por la 5-reductasa en el metabolito activo 5-dihidrotestosterona (DHT). Los andrógenos ejercen sus efectos biológicos al unirse al RA e inducir su actividad transcripcional. Peng y col. en 2006, demostraron que la inactivación de la expresión de RA en las células T24 por micro-ARN inhibió la capacidad de migración de estas células. Esto puede estar asociado con una disminución de las concentraciones de MMP-9, que resultó del silenciamiento del gen RA. Las MMP promueven la progresión del cáncer y la metástasis al impulsar el crecimiento, la migración, la invasión y la angiogénesis ¹⁶⁴. Por otra parte, los andrógenos estimulan la expresión de MMP-9 en células de cáncer de próstata dependientes de andrógenos y la eliminación de RA suprimió las propiedades invasivas de estas células, debido a la disminución de la expresión de MMP-9 ¹⁶⁵. Jitao y col. en 2014, utilizando la línea celular de vejiga T24, determinaron que el silenciamiento de RA por micro-ARN podría suprimir la progresión del cáncer de vejiga de manera significativa tanto *in vitro* como *in vivo*. Realizaron estudios de silenciamiento para regular la expresión del RA y determinar la participación de RA en TEM, en pre-

sencia o ausencia de un RA-micro-RNA. Los resultados demostraron que RA indujo el patrón TEM en las células tumorales de vejiga y condujo a cambios significativos en la migración de células cancerosas de vejiga y en el potencial de invasión. La supresión de los niveles de expresión de RA, se correlacionó con la TEM mediada por andrógenos en las células T24, y en las cuales TGF- β puede desempeñar un papel importante, por lo que RA podría tener un gran potencial en la terapia del cáncer de vejiga ¹⁶⁶. Se ha identificado al RA como un represor de caderina-E y podría activar la TEM en células tumorales y la metástasis en el cáncer de mama ^{167,168}. Por otra parte, los andrógenos podrían inducir las características de TEM y la reorganización del citoesqueleto a través de la interacción con la señalización de TGF- β , lo cual podría contribuir al comportamiento metastásico del cáncer de próstata resistente a la castración ¹⁶⁹. Además, se demostró que existía una regulación recíproca entre RA y Slug en células de cáncer de próstata, lo que indica un papel importante de la señalización RA en TEM, y que Slug es un gen regulado por andrógenos en las células de cáncer de próstata ¹⁷⁰. En base a la señalización de RA en cáncer de vejiga, y el cual representa un factor crítico para TEM y metástasis, Jing y col. en 2014, en estudios tanto “*in vitro*” como “*in vivo*”, demostraron que los andrógenos regulan positivamente la expresión de Slug e inducen la TEM en células de cáncer de vejiga RA-positivas, a través de la activación de la vía Wnt/ β -catenina. Así mismo, además de Slug, se determinó la expresión de Snail, Twist y ZEB-1 con el tratamiento de DHT en células cancerosas de vejiga RA-positivas. Los resultados mostraron una regulación positiva significativa para Slug, pero no de los otros factores de transcripción. Esto es consistente con el hallazgo de que la expresión de RA en los tejidos del cáncer de vejiga, muestra una alta correlación con los niveles de expresión de Slug ¹⁷¹. Slug es un miembro de la familia Snail de factores de transcripción de dedos

de zinc, que ha sido identificado como un potencial oncogén en varios tipos de tumores, y que es capaz de reprimir la expresión de caderina-E y activar la TEM ¹⁷².

CONCLUSIÓN

Es fundamental que los inductores de TEM se mantengan en silencio para mantener la homeostasis y la integridad del epitelio. La aparición de TEM puede considerarse como la reactivación de programas del desarrollo similares que operan a nivel celular, aunque en este caso en el cáncer, genera consecuencias fatales. Es importante precisar cuáles son las señales micro ambientales inductoras de TEM, que permiten cambios en las células, que las hacen sensibles a tales señales, y determinar los mecanismos de señalización dentro de las células epiteliales que ordenan a los diversos programas de TEM. Obtenido este conocimiento, puede ser trasladado a la práctica clínica a través de la oncología de precisión que se basa en analizar el perfil genético, clínico y molecular del paciente, para posteriormente poder definir un tratamiento personalizado, con las mayores posibilidades de éxito, contribuyendo de esta forma a mejorar su calidad de vida y su supervivencia.

Financiamiento

Recursos propios de los autores.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

Número ORCID de los autores

- Felipe Sojo:
0000-0002-6559-4845
- Francisco Arvelo:
0000-0003-1590-358x

REFERENCIAS

1. **Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A.** Global cancer incidence and mortality rates and trends-an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25(1):16-27.
2. **Arvelo F, Sojo F and Cotte C.** Cancer and the metastatic substrate. *ecancermedicalsecience* 2016; 10:701. doi: 10.3332/ecancer.2016.701.
3. **Hanahan D, Weinberg RA.** Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144(5):646-674.
4. **Knights AJ, Funnell AP, Crossley M, Pearson RC.** Holding tight: cell junctions and cancer spread. *Trends Cancer Res* 2012; 8:61-69.
5. **Kamińska K, Szczylik C, Bielecka ZF, Bartnik E, Porta C, Lian F, Czarnecka AM.** The role of the cell-cell interactions in cancer progression. *J Cell Mol Med* 2015; 19(2):283-96. doi: 10.1111/jcmm.12408.
6. **Lopez-Otin C, Matrisian LM.** Emerging roles of proteases in tumour suppression. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 8000-8008.
7. **Pezzella F, Harris AL, Tavassoli M, Gatter KC.** Blood vessels and cancer much more than just angiogenesis. *Cell Death Discov* 2015; 1:15064 doi: 10.1038/cddiscovery.2015.64. eCollection 2015.
8. **Arvelo F, Sojo F, Cotte C.** Tumour progression and metastasis. *ecancermedicalsecience* 2016; 10:617 doi: 10.3332/ecancer.2016.617.
9. **Reymond N, d'Água BB, Ridle AJ.** Crossing the endothelial barrier during metastasis. *Nat Rev Cancer* 2013; 13(12):858-870.
10. **Thiery JP, Sleeman JP.** Complex networks orchestrate epithelial mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7(2):131-142.
11. **Kalluri R, Weinberg RA.** The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009; 119(6):1420-1428.
12. **Nieto MA, Cano A.** The epithelial-mesenchymal transition under control: global programs to regulate epithelial plasticity. *Semin Cancer Biol* 2012; 22(5- 6):361-368.
13. **Nieto MA, Huang RY, Jackson RA, Thiery JP.** EMT 2016: Cell 2016; 166(1):21-45.
14. **Hay ED.** An overview of epithelio-mesenchymal transformation. *Acta Anat (Basel)* 1995; 154(1): 8-20.
15. **Hay ED.** The mesenchymal cell, its role in the embryo, and the remarkable signaling mechanisms that create it. *Dev Dyn* 2005; 233(3):706-720.
16. **Tian X, Liu Z, Niu B, Zhang J, Tan TK, Lee SR, Zhao Y, Harris DCH, Zheng G.** E-cadherin/beta-catenin complex and the epithelial barrier. *J Biomed Biotechnol* 2011; 567305 doi: 10.1155/2011/567305. *Epub 2011 Oct 11.*
17. **Jamieson C, Sharma M, Henderson BR.** Targeting the beta-catenin nuclear transport pathway in cancer. *Semin Cancer Biol* 2014; 27:20-29.
18. **Owusu BY, Gallempo R, Janetka J, Klampfer L.** Hepatocyte growth factor, a key tumor-promoting factor in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel)* 2017; 9(4) doi: 10.3390/cancers9040035.
19. **Kim J, Kong J, Chang H, Kim H, Kim A.** EGF induces epithelial-mesenchymal transition through phospho-Smad2/3-Snail signaling pathway in breast cancer cells. *Oncotarget* 2016; 7(51):85021-85032
20. **Wu Q, Hou X, Xia J, Qian X, Miele L, Sarkar FH, Wang Z.** Emerging roles of PDGF-D in EMT progression during tumorigenesis. *Cancer Treat Rev* 2013; 39(6):640-646.
21. **Katsuno Y, Lamouille S, Derynck R.** TGF-beta signaling and epithelial-mesenchymal transition in cancer progression. *Curr Opin Oncol* 2013; 25(1):76-84.
22. **Cano A, Pérez-Moreno MA, Rodrigo I, Locascio A, Blanco MJ, del Barrio MG, Portillo F, Nieto MA.** The transcription factor snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression. *Nat Cell Biol* 2000; 2(2):76-83.
23. **Sánchez-Tilló E, Lázaro A, Torrent R, Cuatrecasas M, Vaquero EC, Castells A, Engel P, Postigo A.** ZEB1 represses E-cadherin and induces an EMT by recruiting the SWI/SNF chromatin-remodeling protein BRG1. *Oncogene* 2010; 29(24):3490-3500.

24. Petrova YI, Schecterson L, Gumbiner BM. Roles for E-cadherin cell surface regulation in cancer. *Mol Biol Cell* 2016; 27(21):3233-3244.
25. Tomita K, van Bokhoven A, van Leenders GJ, Ruijter ET, Jansen CF, Bussemakers MJ, Schalken JA. Cadherin switching in human prostate cancer progression. *Cancer Res* 2000; 60(13):3650-3654.
26. Yan X, Yan L, Liu S, Shan Z, Tian Y, Jin Z. N-cadherin, a novel prognostic biomarker, drives malignant progression of colorectal cancer. *Mol Med Rep* 2015; 12(2):2999-3006.
27. Bryan RT, Tselepis C. Cadherin switching and bladder cancer. *J Urol* 2010; 184(2):423-431.
28. Cavallaro U, Christofori G. Cell adhesion and signalling by cadherins and IgCAMs in cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(2):118-132.
29. Chaffer CL, San Juan BP, Lim E, Weinberg RA. EMT, cell plasticity and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2016; 35(4): 645-654.
30. Arvelo F. Micrometastasis: Estrategías para su detección. *Invest Clin* 2013; 54: 206-225.
31. Bednarz-Knoll N, Alix-Panabieres C, Pantel K. Plasticity of disseminating cancer cells in patients with epithelial malignancies. *Cancer Metastasis Rev* 2012; 31(3-4): 673-687.
32. Gupta PB, Mani S, Yang J, Hartwell K, Weinberg RA. The evolving portrait of cancer metastasis. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2005; 70:291-297.
33. Greco FA, Hainsworth JD. Introduction: unknown primary cancer. *Semin Oncol* 2009; 36(1): 6-7.
34. Marcucci F, Stassi G, De Maria R. Epithelial-mesenchymal transition: a new target in anticancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15: 311-325.
35. Yang D, Sun Y, Hu L, Zheng H, Ji P, Pecot CV, Zhao Y, Reynolds S, Cheng H, Rupaimoole R, Cogdell D, Nykter M, Broaddus R, Rodríguez-Aguayo C, Lopez-Berestein G, Liu J, Shmulevich I, Sood AK, Chen K, Zhang W. Integrated analyses identify a master microRNA regulatory network for the mesenchymal subtype in serous ovarian cancer. *Cancer Cell* 2013; 23(2): 186-199.
36. Ocaña OH, Córcoles R, Fabra A, Moreno-Bueno G, Acloque H, Vega S, Barrallo-Gimeno A, Cano A, Angela Nieto M. Metastatic colonization requires the repression of the epithelial-mesenchymal transition inducer Prrx1. *Cancer Cell* 2012; 22(6): 709-724.
37. Cao ZQ, Wang Z, Leng P. Aberrant N-cadherin expression in cancer. *Biomed Pharmacother* 2019; 118:109320. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109320.
38. Gloushankova NA, Rubtsova SN, Zhitnyak IY. Cadherin-mediated cell-cell interactions in normal and cancer cells. *Tissue Barriers* 2017; 3; 5(3): e1356900 doi: 10.1080/21688370.2017.1356900. Epub 2017 Jul 20.
39. Shewan AM, Maddugoda M, Kraemer A, Stehbens SJ, Verma S, Kovacs EM, Yap AS. Myosin 2 is a key Rho kinase target necessary for the local concentration of E-cadherin at cell-cell contacts. *Mol Biol Cell* 2005;16(10):4531-4542.
40. Sun BO, Fang Y, Li Z, Chen Z, Xiang J. Role of cellular cytoskeleton in epithelial-mesenchymal transition process during cancer progression. *Biomed Rep* 2015; 3(5):603-610.
41. Oyanagi J, Ogawa T, Sato H, Higashi S, Miyazaki K. Epithelial-mesenchymal transition stimulates human cancer cells to extend microtubule-based invasive protrusions and suppresses cell growth in collagen gel. *PLoS One* 2012; 7(12): e53209 doi: 10.1371/journal.pone.0053209. Epub 2012 Dec 31.
42. Lu Y, Chen J, Min Xiao, Li W, Miller DD. An overview of tubulin inhibitors that interact with the colchicine binding site. *Pharm Res* 2012; 29(11): 2943-2971. doi: 10.1007/s11095-012-0828-z.
43. Lamberth C, Kessabi FM, Beaudegnies R, Quaranta L, Trah S, Berthon G, Cederbaum F, Knauf-Beiter G, Grasso V, Bieri S, Corran A, Thacker U. Synthesis and fungicidal activity of quinolin-6-yloxyace-

- tamides, a novel class of tubulin polymerization inhibitors. *Bioorg Med Chem* 2014; 22(15):3922-3930.
44. **Sharma A, Saez-Calvo G, Olieric N, Balaguer FA, Barasoain I, Lamberth C, Díaz JF, Steinmetz MO.** Quinolin-6-yloxyacetamides are microtubule destabilizing agents that bind to the colchicine site of tubulin. *Int J Mol Sci* 2017; 18(7): 1336. doi: 10.3390/ijms18071336.
 45. **Stanton RA, Gernert KM, Nettles JN, Aneja R.** Drugs that target dynamic microtubules: a new molecular perspective. *Med Res Rev* 2011; 31(3): 443-81. doi: 10.1002/med.20242.
 46. **Mendonsa AM, Na TY, Gumbiner BM.** E-cadherin in contact inhibition and cancer. *Oncogene* 2018; 37(35):4769-4780.
 47. **Kourtidis A, Lu R, Pence LJ, Anastasiadis PZ.** A central role for cadherin signaling in cancer. *Exp Cell Res* 358; (1):78-85. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.04.006.
 48. **Ming Wong SH, Fang CM, Chuah LH, Leong CO, Ngai SC.** E-cadherin: Its dysregulation in carcinogenesis and clinical implications. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 121:11-22. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.11.010.
 49. **Canel M, Serrels A, Frame MC, Brunton VG.** E-cadherin-integrin crosstalk in cancer invasion and metastasis. *J Cell Sci* 2013; 126 (Pt2):393-401. doi: 10.1242/jcs.100115.Epub 2013 Mar 22.
 50. **Lo W, Zhu B, Sabesan A, Wu HH, Powers A, Sorber RA, Ravichandran S, Chen I, McDuffie LA, Quadri HS, Beane JD, Calzone K, Miettinen MM, Hewitt SH, Koh C, Heller T, Wacholder S, Rudloff U.** Associations of CDH1 germline variant location and cancer phenotype in families with hereditary diffuse gastric cancer (HDGC). *J Med Genet* 2019; 56(6):370-379. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105361.
 51. **Wu X, Yao X, Cao Q.** Clinicopathological and prognostic significance of CDH1 hypermethylation in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Cancer Manag* 2019; 11:857. doi: 10.2147/CMAR.S179710. eCollection 2019.
 52. **Serrano-Gomez SJ, Maziveyi M, Alahari SK.** Regulation of epithelial mesenchymal transition through epigenetic and post-translational modifications. *Mol Cancer* 2016; 15:18. doi: 10.1186/s12943-016-0502-x.
 53. **Behrens J, Vakaet L, Friis R, Winterhager E, Van Roy F, Mareel MM, Birchmeier W.** Loss of epithelial differentiation and gain of invasiveness correlates with tyrosine phosphorylation of the E-cadherin/beta-catenin complex in cells transformed with a temperature-sensitive v-SRC gene. *J Cell Biol* 1993; 120(3):757-766.
 54. **Dupre-Crochet S, Figueroa A, Hogan C, Ferber EC, Bialucha CU, Adams J, Richardson ECN, Fujita Y.** Casein kinase 1 is a novel negative regulator of E-cadherin-based cell-cell contacts. *Mol Cell Biol* 2007; 27(10):3804-3816.
 55. **Nawrocki-Raby B, Gilles C, Polette M, Bruyneel E, Laronze JY, Bonnet N, Foidart JM, Mareel M, Birembaut P.** Upregulation of MMPs by soluble E-cadherin in human lung tumor cells. *Int J Cancer* 2003; 105(6):790-795.
 56. **Li S, Luo W.** Matrix metalloproteinase 2 contributes to aggressive phenotype, epithelial-mesenchymal transition and poor outcome in nasopharyngeal carcinoma. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 5701-5711. doi: 10.2147/OTT.S202280. eCollection 2019.
 57. **Morgan MR, Byron A, Humphries MJ, Bass MD.** Giving off mixed signals--distinct functions of alpha5beta1 and alphavbeta3 integrins in regulating cell behavior. *IUBMB Life* 2009; 61: 731-738.
 58. **Levental KR, Yu H, Kass L, Lakins JN, Egeblad M, Erler JT, Fong SFT, Csiszar K, Giaccia A, Weninger W, Yamauchi M, Gasser DL, Weaver VM.** Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling. *Cell* 2009; 139(5): 891-906. doi: 10.1016/j.cell.2009.10.027.
 59. **Hocevar BA, Brown TL, Howe PH.** TGF-beta induces fibronectin synthesis through a c-Jun N-terminal kinase-dependent, Smad4-independent pathway. *EMBO J* 1999; 18: 1345-1356.

60. Maschler S, Wirl G, Spring H, Bredow DV, Sordat I, Beug H, Reichmann E. Tumor cell invasiveness correlates with changes in integrin expression and localization. *Oncogén* 2005; 24: 2032–2041.
61. Bachmann M, Kukkurainen S, Hytönen VP, Wehrle-Haller B. Cell Adhesion by Integrins. *Physiol Rev* 2019; 99(4):1655-1699. doi: 10.1152/physrev.00036.2018.
62. Wendt MK, Smith JA, Schiemann WP. p130Cas is required for mammary tumor growth and transforming growth factor-beta-mediated metastasis through regulation of Smad2/3 activity. *J Biol Chem* 2009; 284(49):34145-34156.
63. Wendt MK, Smith JA, Schiemann WP. Implication of collagen type I-induced membrane-type 1-matrix metalloproteinase expression and matrix metalloproteinase-2 activation in the metastatic progression of breast carcinoma. *Lab Invest* 1997; 76(5):651-660.
64. Vallés AM, Boyer B, Tarone G, Thiery JP. Alpha 2 beta 1 integrin is required for the collagen and FGF-1 induced cell dispersion in a rat bladder carcinoma cell line. *Cell Adhes Commun* 1996; 4(3): 187-199. doi: 10.3109/15419069609014222.
65. Medici D, Nawshad A. Type I collagen promotes epithelial-mesenchymal transition through ILK-dependent activation of NF-kappaB and LEF-1. *Matrix Biol* 2010; 29(3):161-5. doi: 10.1016/j.matbio.2009.12.003. Epub 2009 Dec 16.
66. Shintani Y, Hollingsworth MA, Wheelock MJ. Collagen I promotes metastasis in pancreatic cancer by activating c-Jun NH(2)-terminal kinase 1 and up-regulating N-cadherin expression. *Cancer Res* 2006; 66(24):11745-53. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-232.
67. Shintani Y, Fukumoto Y, Chaika N, Svoboda R, Wheelock MJ, Johnson KR. Collagen I-mediated up-regulation of N-cadherin requires cooperative signals from integrins and discoidin domain receptor 1. *J Cell Biol* 2008; 180(6):1277-1289. doi: 10.1083/jcb.200708137.
68. Weinberg RA. EMT, CSCs, and drug resistance: the mechanistic link and clinical implications *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14(10): 611-629. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.44.
69. Barbato L, Bocchetti M, Biase AD, Regad T. Cancer Stem cells and targeting strategies. *Cells* 2019; 8(8): 926. doi: 10.3390/cells8080926.
70. Nantajit D, Lin D, Li JJ. The network of epithelial-mesenchymal transition: potential new targets for tumor resistance. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141(10):1697-713.
71. Li Z, Yin S, Zhang L. Prognostic value of reduced E-cadherin expression in breast cancer: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8(10):16445-16455.
72. Xu W, Yu M, Qin J, Luo Y, Zhong M. LACTB regulates PIK3R3 to promote autophagy and inhibit EMT and proliferation through the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in colorectal cancer. *Cancer Manag Res* 2020 12:5181-5200. doi 10.2147/CMAR.S250661. eCollection 2020.
73. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, Henkelman RM, Cusimano MD, Dirks PB. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 2004; 432: 396–340.
74. Huber MA, Krau N, Beug H. Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression. *Curr Opin Cell Biol* 2005; 17: 548–558.
75. Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019; 20(2):69-84. doi: 10.1038/s41580-018-0080-4.
76. Singh A, Settleman J. EMT, cancer stem cells and drug resistance: An emerging axis of evil in the war on cancer. *Oncogene* 2010, 29, 4741–4751.
77. Regad T. Tissue-specific cancer stem cells: ¿Reality or a mirage? *Transl Med Reports* 2017; 1(1): 6535. doi: 10.4081/tmr.6535.
78. Gottesman MM, Lavi O, Hall MD, Gillet JP. Towards a better understanding of the complexity of cancer drug resistance. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2016; 56:85–102.

79. **Zhao J.** Cancer stem cells and chemoresistance: the smartest survives the raid. *Pharmacol Ther* 2016; 160:145–158.
80. **Fukuda K, Saikawa Y, Ohashi M, Kumagai K, Kitajima M, Okano H, Matsuzaki Y, Kitagawa Y.** Tumor initiating potential of side population cells in human gastric cancer. *Int J Oncol* 2009; 34:1201–1207.
81. **Hermann PC, Huber SL, Herrler T, Aicher A, Ellwart JW, Guba M, Bruns CJ, Heeschen C.** Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell Stem Cell* 2007; 1:313–323.
82. **Moore N, Houghton J, Lyle S.** Slow-cycling therapy-resistant cancer cells. *Stem Cells Dev* 2012; 21:1822–1830.
83. **Ajani JA, Song S, Hochster HS, Steinberg IB.** Cancer stem cells: The promise and the potential. *Semin Oncol* 2015;42: S3–S17.
84. **Abdullah LN, Chow EK-H.** Mechanisms of chemoresistance in cancer stem cells. *Clin Transl Med* 2013; 2(1):3. doi: 10.1186/2001-1326-2-3.
85. **Begicevic RR, Falasca M.** ABC Transporters in cancer stem cells: beyond chemoresistance. *Int J Mol Sci* 2017; 18(11):2362. doi: 10.3390/ijms18112362.
86. **Zhou SF, Wang LL, Di YM, Xue CC, Duan W, Li CG, Li Y.** Substrates and inhibitors of human multidrug resistance associated proteins and the implications in drug development. *Curr Med Chem* 2008; 15:1981–2039.
87. **Xi G, Hayes E, Lewis R, Ichi S, Maniafarnell B, Shim K, Takao T, Allender E, Mayanil CS, Tomita T.** CD133 and DNA-PK regulate MDR1 via the PI3K- or Akt-NF- κ B pathway in multidrug-resistant glioblastoma cells in vitro. *Oncogene* 2015; 35:241–250.
88. **Huang B, Fu SJ, Fan WZ, Wang ZH, Chen ZB, Guo SJ, Chen JX, Qiu SP.** PKC ϵ inhibits isolation and stemness of side population cells via the suppression of ABCB1 transporter and PI3K/Akt, MAPK/ERK signaling in renal cell carcinoma cell line 769P. *Cancer Lett* 2016; 376:148–154.
89. **Saxena M, Stephens MA, Pathak H, Rangarajan A.** Transcription factors that mediate epithelial-mesenchymal transition lead to multidrug resistance by upregulating ABC transporters. *Cell Death Dis* 2011; 2 (7): e179. doi:10.1038.
90. **Fitzgerald TL, Rangan S, Dobbs L, Starr S, Sigounas G.** The impact of aldehyde dehydrogenase 1 expression on prognosis for metastatic colon cancer. *J Surg Res* 2014; 192:82–89.
91. **Vogler T, Kriegl L, Horst D, Engel J, Sägebiel S, Schäffauer AJ, Kirchner T, Jung A.** The expression pattern of aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH1) is an independent prognostic marker for low survival in colorectal tumors. *Exp Mol Pathol* 2012; 92:111–117.
92. **Siyuan Q, Jingwen J, Lu Y, Nice EC, Huang C, Zhang J, He W.** Emerging role of tumor cell plasticity in modifying therapeutic response. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5(1): 228. doi: 10.1038/s41392-020-00313-5.
93. **Wang YH, Scadden DT.** Harnessing the apoptotic programs in cancer stem-like cells. *EMBO Rep* 2015; 16:1084–1098.
94. **Tao J, Qiu B, Zhang D, Wang Y.** Expression levels of Fas/Fas-L mRNA in human brain glioma stem cells. *Mol Med Rep* 2012; 5:1202–1206.
95. **Luna-Vargas MPA, Edward Chipuk J.** Physiological and pharmacological control of BAK, BAX, and beyond. *Trends Cell Biol* 2016; 26(12):906-917. doi: 10.1016/j.tcb.2016.07.002.Epub 2016 Aug 4.
96. **Maugeri-Saccà M, Bartucci M, De Maria R.** DNA Damage repair pathways in cancer stem cells. *Mol Cancer Ther* 2012; 11:1627–1636.
97. **Ronco C, Martin AR, Demange L, Benhida R.** ATM, ATR, CHK1, CHK2 and WEE1 inhibitors in cancer and cancer stem cells. *Med Chem Comm* 2016; 8(2):295-319.
98. **Morrison SJ, Spradling AC.** Stem cells and niches: mechanisms that promote stem cell maintenance throughout life. *Cell* 2008; 132:598–611.
99. **Plaks V, Kong N, Werb Z.** The Cancer stem cell niche: how essential is the niche in regulating stemness of tumor cells? *Cell Stem Cell* 2015; 16:225–238.

100. Prieto-Vila M, Takahashi RU, Usuba W, Kohama I, Ochiya T. Drug resistance driven by cancer stem cells and their niche. *Int J Mol Sci* 2017; 18(12):2574. doi: 10.3390/ijms18122574.
101. Najafi M, Farhood B, Mortezaee K. Cancer stem cells (CSCs) in cancer progression and therapy. *J Cell Physiol* 2018; 234:8381–8395.
102. Zhuang J, Lu Q, Shen B, Huang X, Shen L, Zheng X, Huang R, Yan J, Guo H. TGF β 1 secreted by cancer-associated fibroblasts induces epithelial-mesenchymal transition of bladder cancer cells through lncRNA-ZEB2NAT. *Sci Rep* 2015; 5:11924. doi: 10.1038/srep11924.
103. Cabarcas SM, Mathews LA, Farrar WL. The cancer stem cell niche—there goes the neighborhood? *Int J Cancer* 2011; 129:2315–2327.
104. Buczek ME, Miles AK, Green W, Johnson C, Boocock DJ, Pockley AG, Rees RC, Hulman G, van Schalkwyk G, Parkinson R, Hulman J, Powe DG, Regad T. Cytoplasmic PML promotes TGF- β -associated epithelial–mesenchymal transition and invasion in prostate cancer. *Oncogene* 2015; 35:3465–3475.
105. Kitamura T, Qian BZ, Pollard JW. Immune cell promotion of metastasis. *Nat Rev Immunol* 2015; 15:73–86.
106. Ridge SM, Sullivan FJ, Glynn SA. Mesenchymal stem cells: key players in cancer progression. *Mol Cancer* 2017; 16(1):31. doi: 10.1186/s12943-017-0597-8.
107. Duda DG, Duyverman AMMJ, Kohno M., Snuderl M, Steller EJA, Fukumura D, Jain RK. Malignant cells facilitate lung metastasis by bringing their own soil. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:21677–21682.
108. Li W, Zhou Y, Yang J, Zhang X, Zhang H, Zhang T, Zhao S, Zheng P, Huo J, Wu H. Gastric cancer-derived mesenchymal stem cells prompt gastric cancer progression through secretion of interleukin-8. *J Exp Clin Cancer Res* 2015; 34(1):52 doi: 10.1186/s13046-015-0172-3.
109. Spaeth EL, Dembinski JL, Sasser AK, Watson K, Klopp A, Hall B, Andreeff M, Marini F. Mesenchymal stem cell transition to tumor-associated fibroblasts contributes to fibrovascular network expansion and tumor progression. *PLoS ONE* 2009; 4: e4992. doi: 10.1371/journal.pone.0004992. Epub 2009 Apr 7.
110. Peng Y, Li Z, Li Z. GRP78 secreted by tumor cells stimulates differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells to cancer-associated fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 440:558–563.
111. Hida K, Maishi N, Annan DA, Hida Y. Contribution of tumor endothelial cells in cancer progression. *Int J Mol Sci* 2018; 19(5):1272. doi: 10.3390/ijms19051272.
112. Fessler E, Borovski T, Medema JP. Endothelial cells induce cancer stem cell features in differentiated glioblastoma cells via bFGF. *Mol Cancer* 2015; 14:157.
113. Butler JM, Kobayashi H, Rafii S. Instructive role of the vascular niche in promoting tumour growth and tissue repair by angiocrine factors. *Nat Rev Cancer* 2010; 10:138–146.
114. Arvelo F, Cotte C. Hypoxia in cancer malignity. Review. *Invest Clin* 2009; 50:529-546.
115. Klymkowsky MW, Savagner P. Epithelial-mesenchymal transition: a cancer researcher’s conceptual friend and foe. *Am J Pathol* 2009; 174(5):1588-1593. doi: 10.2353/ajpath.2009.080545.
116. Welford SM, Giaccia AJ. Hypoxia and senescence: the impact of oxygenation on tumor suppression. *Mol Cancer Res* 2011; 9: 538–544.
117. Katoh M, Katoh M. Integrative genomic analyses of ZEB2: Transcriptional regulation of ZEB2 based on SMADs, ETS1, HIF1 α , POU/OCT, and NF-kappaB. *Int J Oncol* 2009; 34(6):1737-1742. doi: 10.3892/ijo.00000304.
118. Tirpe AA, Gulei D, Ciortea SM, Crivii C, Berindan-Neagoe I. Hypoxia: overview on hypoxia-mediated mechanisms with a focus on the role of HIF genes. *Int J Mol Sci* 2019; 20(24): 6140. doi: 10.3390/ijms20246140.
119. Zavadil J, Bottinger EP. TGF-beta and epithelial-to-mesenchymal transitions. *Oncogene* 2005; 24(37):5764-5774. doi: 10.1038/sj.onc.1208927.

120. Chuang MJ, Sun KH, Tang SJ, Deng MW, Wu YH, Sung JS, Cha TL, Sun GH. Tumor-derived tumor necrosis factor- α promotes progression and epithelial-mesenchymal transition in renal cell carcinoma cells. *Cancer Sci* 2008; 99(5):905-913. doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.00756.x. Epub 2008 Feb 18.
121. Sullivan NJ, Sasser AK, Axel AE, Vesuna F, Raman V, Ramirez N, Oberyszyn TM, Hall BM. Interleukin-6 induces an epithelial-mesenchymal transition phenotype in human breast cancer cells. *Oncogene* 2009; 28(33): 2940-2947. doi: 10.1038/onc.2009.180.
122. Han YL, Chen L, Qin R, Wang GQ, Lin XH, Dai GH. Lysyl oxidase and hypoxia-inducible factor 1 α : biomarkers of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2019; 25(15): 1828-1839. doi: 10.3748/wjg.v25.i15.1828.
123. Gupta R, Chetty C, Bhoopathi P. Downregulation of uPA/uPAR inhibits intermittent hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) in DAOY and D283 medulloblastoma cells. *Int J Oncol* 2011; 38(3): 733-744. doi: 10.3892/ijo.2010.883.
124. McMillin DW, Negri JM, Mitsiades CS. The role of tumour-stromal interactions in modifying drug response: challenges and opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12(3): 217-28. doi: 10.1038/nrd3870.
125. Malanchi I, Santamaria-Martinez A, Susanto E, Peng H, Lehr HA, Delaloye JF, Huelsken J. Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization. *Nature* 2011; 481(7379):85-89. doi: 10.1038/nature10694.
126. Straussman R, Morikawa T, Shee K, Barzily-Rokni M, Qian ZR, Du J, Davis A, Mongare MM, Gould J, Frederick DT, Cooper ZA, Chapman PB, Solit DB, Ribas A, Lo RS, Flaherty KT, Ogino S, Wargo JA, Golub TR. Tumour micro-environment elicits innate resistance to RAF inhibitors through HGF secretion. *Nature* 2012; 487(7408):500-504. doi: 10.1038/nature11183.
127. Wilson TR, Fridlyand J, Yan Y, Penuel E, Burton L, Chan E, Peng J, Lin E, Wang Y, Sosman J, Ribas A, Li J, Moffat J, Sutherlin DP, Koeppen H, Merchant M, Neve R, Settleman J. Widespread potential for growth-factor-driven resistance to anticancer kinase inhibitors. *Nature* 2012; 487(7408): 505-509. doi: 10.1038/nature11249.
128. Hamidi H, Ivaska J. Every step of the way: integrins in cancer progression and metastasis. *Nat Rev Cancer* 2018; 18(9): 533-548. doi: 10.1038/s41568-018-0038-z.
129. Williams K, Motiani K, Giridhar PV, Kasper S. CD44 integrates signaling in normal stem cell, cancer stem cell and (pre)metastatic niches. *Exp Biol Med* 2013; 238(3): 324-338. doi: 10.1177/1535370213480714.
130. Zhang L, Huang G, Li X, Zhang Y, Jiang Y, Shen J, Liu J, Wang Q, Jin Zhu J, Feng X, Dong J, Qian C. Hypoxia induces epithelial-mesenchymal transition via activation of SNAI1 by hypoxia-inducible factor-1 α in hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2013; 13: 108. doi: 10.1186/1471-2407-13-108.
131. Akl H, Bultynck G. Altered Ca²⁺ signaling in cancer cells: proto-oncogenes and tumor suppressors targeting IP3 receptors. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1835: 180-193.
132. Davis FM, Azimi I, Faville RA, Peters AA, Jalink K, Putney Jr JW, Goodhill GJ, Thompson EW, Roberts-Thomson SJ, Monteith GR. Induction of epithelial-mesenchymal transition (EMT) in breast cancer cells is calcium signal dependent. *Oncogene* 2013; 33:2307-2316.
133. Pellegatti P, Raffaghello L, Bianchi G. Increased level of extracellular ATP at tumor sites: in vivo imaging with plasma membrane luciferase. *PLoS One* 2008; 3: e2599 doi: 10.1371/journal.pone.0002599.
134. Burnstock G, Di VF. Purinergic signalling and cancer. *Purinergic Signal* 2013; 9: 491-540.
135. Azimi I, Milevskiy MJG, Kaemmerer E, Turner D, Yapa KTDS, Brown MA, Thompson EW, Roberts-Thomson SJ, Monteith GR. TRPC1 is a differential regulator of hypoxia-mediated events and Akt signalling

- in PTEN -deficient breast cancer cells. *J Cell Science* 2017; 130: 2292 -2305.
136. Zielinska HA, Bahl A, Holly JMP and Perks CM. Epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer: a role for insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor-binding protein 3? *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2015; 7: 9–19.
 137. Sweeney EE, Fan P, Jordan VC. Mechanisms underlying differential response to estrogen-induced apoptosis in long-term estrogen-deprived breast cancer cells. *Int J Oncol* 2014; 44(5):1529-1538. doi: 10.3892/ijo.2014.2329.
 138. Cevenini A, Orrù S, Mancini A, Alfieri A, Buono P, Imperlini E. Molecular signatures of the insulin-like growth factor 1-mediated epithelial-mesenchymal transition in breast, lung and gastric cancers. *Int J Mol Sci* 2018; 19(8): 2411. doi: 10.3390/ijms19082411.
 139. Peruzzi F, Prisco M, Dews M, Salomoni P, Grassilli E, Romano G, Calabretta B, Baserga R. Multiple signaling pathways of the insulin-like growth factor 1 receptor in protection from apoptosis. *Mol Cell Biol* 1999; 19:7203–7215.
 140. Kim HJ, Litzenburger BC, Cui X, Delgado DA, Grabiner BC, Lin X, Lewis MT, Gottardis MM, Wong TW, Attar RM, Carboni JM, Lee AV. Constitutively active type I insulin-like growth factor receptor causes transformation and xenograft growth of immortalized mammary epithelial cells and is accompanied by an epithelial-to-mesenchymal transition mediated by NF-kappaB and snail. *Mol Cell Biol* 2007; 27:3165–3175.
 141. Long L, Rubin R, Brodt P. Enhanced invasion and liver colonization by lung carcinoma cells overexpressing the type I insulin-like growth factor receptor. *Exp Cell Res* 1998; 238:116–121.
 142. Delort L, Rossary A, Farges MC, Marie-Paule Vasson P, Caldefie-Chézet F. Leptin, adipocytes and breast cancer: Focus on inflammation and anti-tumor immunity. *Life Sci* 2015; 140:37–48.
 143. Newman G, Gonzalez-Perez RR. Leptin-cytokine crosstalk in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 382:570–582.
 144. Wang L, Tang C, Cao H, Li K, Pang X, Zhong L, Dang W, Tang H, Huang Y, Wei L, Su M, Chen T. Activation of IL-8 via PI3K/Akt-dependent pathway is involved in leptin-mediated epithelial-mesenchymal transition in human breast cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2015; 16:1220–1230.
 145. Isaías-Tizapa R, Acosta E, Tacuba-Saavedra A, Mendoza-Catalán M, Navarro-Tito N. Leptin induced Hic-5 expression and actin punctuan formation by the FAK-Src-dependent pathway in MCF10A mammary epithelial cells. *Biomedica* 2019; 39(3): 547–560.
 146. Maximus PS, Achkar ZA, Hamid PF, Hसनain SS, Peralta CA. Adipocytokines: are they the theory of everything? *Cytokine* 2020; 133: 155144. Published online 2020 Jun 16. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155144.
 147. Andò S, Gelsomino L, Panza S, Giordano C, Bonofiglio D, Barone I, Catalano S. Obesity, leptin and breast cancer: Epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Cancers* 2019; 11(1): 62. doi: 10.3390/cancers11010062.
 148. Delort L, Jarde T, Dubois V, Vasson MP, Caldefie-Chézet F. New insights into anti-carcinogenic properties of adiponectin: a potential therapeutic approach in breast cancer? *Vitam Horm* 2012; 90: 397–417.
 149. Tan W, Wang L, Ma Q, Qi M, Lu N, Zhang L, Han B. Adiponectin as a potential tumor suppressor inhibiting epithelial-to-mesenchymal transition but frequently silenced in prostate cancer by promoter methylation. *Prostate* 2015; 75(11): 1197-1205. doi: 10.1002/pros.23002. Epub 2015 Apr 15.
 150. Liao Q, Long C, Deng Z, Bi X, Hu J. The role of circulating adiponectin in prostate cancer: a meta-analysis. *Int J Biol Markers* 2015; 30: e22–31. doi: 10.5301/ijbm.5000124.
 151. Gao Q, Yao X, Zheng J. MiR-323 inhibits prostate cancer vascularization through adiponectin receptor. *Cell Physiol Biochem* 2015; 36: 1491–1498.
 152. Fu S, Xu H, Gu M, Liu C, Wang Q, Wan X, Chen Y, Chen Q, Peng Y, Cai Z, Zhou J, Wang Z. Adiponectin deficiency contri-

- butes to the development and progression of benign prostatic hyperplasia in obesity. *Sci Rep* 2017;7:43771. doi: 10.1038/srep43771.
153. Illiano M, Nigro E, Sapio L, Caiafa I, Spina A, Scudiero O, Bianco A, Esposito S, Mazzeo F, Pedone PV, Daniele A, Naviglio S. Adiponectin down-regulates CREB and inhibits proliferation of A549 lung cancer cells. *Pulm Pharmacol Ther* 2017; 45:114–120.
154. Dossus L, Franceschi S, Biessy C, Navionis AS, Travis RC, Weiderpass E, Scalbert A, Romieu I, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Bonnet F, Fournier A, Fortner RT, Kaaks R, Aleksandrova K, Trichopoulou A, Vecchia CL, Peppas E, Tumino R, Panico S, Palli D, Agnoli C, Vineis P, Bueno-de-Mesquita A, Peeters PH, Skeie G, Zamora-Ros R, Chirlaque MD, Ardanaz E, Sánchez MJ, Quirós JR, Dorronsoro M, Sandström M, Nilsson LM, Schmidt JA, Khaw KT, Tsilidis KK, Aune D, Riboli E, Rinaldi S. Adipokines and inflammation markers and risk of differentiated thyroid carcinoma: The EPIC study. *Int J Cancer* 2018; 142:1332–1342.
155. Porcile C, Di Zazzo E, Monaco M, D'Angelo G, Passarella D, Russo C, Di Costanzo A, Pattarozzi A, Gatti M, Bajetto A, Zona G, Barbieri F, Oriani G, Moncharmont B, Florio T, Daniele A. Adiponectin as novel regulator of cell proliferation in human glioblastoma. *J Cell Physiol* 2014; 229:1444–1454.
156. Planas-Silva MD, Waltz PK. Estrogen promotes reversible epithelial-to-mesenchymal-like transition and collective motility in MCF-7 breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 104:11–21.
157. Ye Y, Xiao Y, Wang W, Yearsley K, Gao JX, Shetuni B, Barsky SH. ER α signaling through slug regulates E-cadherin and EMT. *Oncogene* 2010; 29:1451–1462.
158. Mak P, Leav I, Pursell B, Bae D, Yang X, Taglienti CA, Gouvin LM, Sharma VM, Mercurio AM. ER β impedes prostate cancer EMT by destabilizing HIF-1 α and inhibiting VEGF-mediated snail nuclear localization: implications for Gleason grading. *Cancer Cell* 2010; 17:319–332.
159. Huang Y, Hoque MO, Wu F, Trink B, Sidransky D, Ratovitski EA. Midkine induces epithelial-mesenchymal transition through the Notch2-Jak2-Stat3 signaling in human keratinocytes. *Cell Cycle* 2008; 7:1613–1622.
160. Gungör C, Zander H, Effenberger KE, Vashist YK, Kalinina T, Izbicki JR, Yekbas E, Bockhorn M. Notch signaling activated by replication stress-induced expression of midkine drives epithelial-mesenchymal transition and chemoresistance in pancreatic cancer. *Cancer Res* 2011; 71:5009–5019.
161. Zhao G, Nie Y, Lv M, He L, Wang T, Hou Y. ER β -mediated estradiol enhances epithelial mesenchymal transition of lung adenocarcinoma through increasing transcription of midkine. *Mol Endocrinol* 2012; 26(8): 1304–1315.
162. Birtle A, Freeman A, Munson P. The androgen receptor revisited in urothelial carcinoma. *Histopathology* 2004; 45: 98–99.
163. Koo V, El Mekabaty A, Hamilton P, Maxwell P, Sharaf O, Diamond J, Watson J, Williamson K. Novel in vitro assays for the characterization of EMT in tumorigenesis. *Analyt Cell Pathol* 2010; 32: 67–76.
164. Peng CC, Chen KC, Peng RY, Su CH, Hsieh-Li HM. Human urinary bladder cancer T24 cells are susceptible to the *Androdia camphorata* extracts. *Cancer Lett* 2006; 243: 109–119.
165. Hara T, Miyazaki H, Lee A, Tran CP, Reiter RE. Androgen receptor and invasion in prostate cancer. *Cancer Res* 2008; 68:1128–1135.
166. Jitao W, Jinchun H, Qingzuo L, Lei S, Jianming W, Zhenli G. Androgen receptor inducing bladder cancer progression by promoting an epithelial-mesenchymal transition. *Andrologia* 2014; 46(10):1128–33. doi: 10.1111/and.12203.
167. Liu N, Liu Y, Lee HJ, Hsu YH, Chen JH. Activated androgen receptor down regulates E-cadherin gene expression and promotes tumor metastasis. *Mol Cell Biol* 2008; 28: 7096–7108.

168. Tesei A, Castoria G. Editorial: El receptor de andrógenos en el cáncer de mama. *Endocrinol Frontal (Lausana)* 2020; 11: 636480.10.3389/fendo.2020.636480.
169. Zhu ML, Kyprianou N. Role of androgens and the androgen receptor in epithelial-mesenchymal transition and invasion of prostate cancer cells. *FASEB J* 2010; 24: 769-777.
170. Wu K, Gore C, Yang L, Fazli L, Gleave M, Pong RC, Xiao G, Zhang L, Yun EJ, Tseng SF, Kapur P, He D, Hsieh JT. Slung, a unique androgen-regulated transcription factor, coordinates androgen receptor to facilitate castration resistance in prostate cancer. *Mol Endocrinol* 2012; 26: 1496-1507.
171. Jing Y, Cui D, Guo W, Jiang J, Jiang B, Lu Y, Zhao W, Wang X, Jiang Q, Han B, Xia S. Activated androgen receptor promotes bladder cancer metastasis via Slug mediated epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Letters* 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2014.03.018>.
172. Hajra KM, Chen DYS, Fearon ER. The SLUG zinc-finger protein represses E-cadherin in breast cancer. *Cancer Res* 2012; 62:1613-1618.