

Transición epitelio mesénquima: de lo molecular a lo fisiológico

Epithelial Mesenchymal Transition: From the Molecular to Physiologic

Fecha de recepción: 20 Febrero 2017 | Fecha de aprobación: 25 Julio 2017

DANIELA TRONCOSO

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

ITHZAYANA MADARIAGA

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

SERGIO ALDANA

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

ANGÉLICA HERREÑO

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

VIVIANA CHAPARRO

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

MÓNICA MOLINA

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

LAURA REY

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

ANDREA RAMÍREZ

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

CHRISTIAN MONTOYA

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

ANDREA VALDERRAMA

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

ALEJANDRA CAÑAS

Hospital Universitario San Ignacio, Colombia

ADRIANA ROJAS^a

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

RESUMEN

La transición epitelio mesénquima (EMT) es un proceso compuesto de diferentes fases, donde una célula epitelial adquiere un fenotipo mesenquimal. Dentro de los cambios involucrados se encuentran: pérdida de la polaridad celular, adquisición de una capacidad migratoria, capacidad invasora, resistencia a la apoptosis y aumento en la producción de componentes de la matriz extracelular. Todos estos cambios ocurren como una consecuencia de la activación y represión de genes involucrados con rutas de señalización específicas relacionadas con este evento. La EMT está relacionada con procesos fisiológicos y patológicos como el cáncer. Consta de tres fases: una de células no migratorias, células premigratorias y células migratorias; cada una de ellas producto de diferentes señales intra o extracelulares, factores de transcripción (TGF- β , Snail, TWIST, Sox, Slug, ZEB1, entre otras) y proteínas involucradas (E-cadherina, integrina, vimentina, ocludinas y claudinas).

^a Autora de correspondencia. Correo electrónico: rojas-adriana@javeriana.edu.co

Cómo citar: Troncoso D, Madariaga I, Aldana S, Herreño A, Chaparro V, Molina M, Rey L, Ramírez A, Montoya C, Valderrama A, Cañas A, Rojas A. Transición epitelio mesénquima: de lo molecular a lo fisiológico. Univ Med. 2017;58(4):xx-xx. doi: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed58-4.temm>

Palabras clave

transición; epitelial; mesenquimal; fisiológicos; patológicos; factores de transcripción.

ABSTRACT

Transition mesenchymal epithelium (EMT) is a process composed of different phases where an epithelial cell acquires a mesenchymal phenotype. Among the changes involved are: loss of cellular polarity, acquisition of a migratory capacity, invasive capacity, resistance to apoptosis, and increase in the production of components of the extracellular matrix. All these changes occur as a consequence of the activation and repression of genes involved with specific signaling pathways related to this event. EMT is related to physiological and pathological processes such as cancer. It consists of three phases: A phase of non-migratory cells, pre-migratory cells and migratory cells; (TGF- β , Snail, TWIST, Sox, Slug, ZEB1 among others), and proteins involved (E-cadherin, integrin, vimentin, occludins and claudins).

Keywords

transition; epithelial; mesenchymal; physiological; pathological; transcription factors.

Introducción

La transición epitelio-mesénquima (EMT) es el proceso por medio del cual una célula epitelial adquiere de manera temporal el fenotipo de una célula mesenquimal como respuesta a un estímulo interno o externo [1]. Es un término acogido hace no más de tres décadas, cuando Elizabeth Hay y Gary Greenburg lo describieron al verlo involucrado en el proceso de morfogénesis [2]. La EMT hace parte tanto de procesos fisiológicos como de la morfogénesis, curación de heridas y fibrosis de órganos (por ejemplo, los patológicos en el caso del cáncer) [3]. Dentro de los cambios involucrados se encuentran: pérdida de la polaridad celular, adquisición de una capacidad migratoria, capacidad invasora, resistencia a la apoptosis y aumento en la producción de componentes de la matriz extracelular. Todo ello mediado por cambios en la expresión genética de ciertas proteínas [4]. La importancia de este proceso radica en su implicación en la respuesta a la farmacoterapia antitumoral en la que se ha descrito puede generar resistencia [5, 6].

Características de la transición epitelio-mesénquima

Dentro de las diferencias entre el tejido epitelial y el mesenquimal, es importante destacar que el primero se caracteriza por poseer una interacción cohesiva intercelular basada en la formación de capas celulares, con tres dominios de membrana (apical, lateral y basal), uniones intercelulares dentro de cada compartimento que les impiden moverse y la expresión de proteínas como citoqueratinas, integrinas y E-cadherinas, que constituyen marcadores moleculares por excelencia del tejido epitelial [7, 8, 9, 10]. El tejido mesenquimal, en cambio, se distingue por la pérdida de la interacción intercelular, carencia de polarización alguna, morfología celular alargada con prolongaciones denominadas filopodios y expresión de marcadores moleculares como lo son vimentina, las molécula(s) de adhesión intercelular y N-cadherina [7]. De esta manera, el proceso de EMT se caracteriza por:

Pérdida de la polaridad celular: la polaridad celular es un elemento importante en la conservación de la homeostasis de los tejidos [8] y está dada por uniones ocluyentes a nivel apical, uniones adherentes, desmosomas, uniones gap en el dominio latero-lateral y hemidesmosomas en el dominio basal. La integridad de la barrera epitelial depende de la formación de estos complejos de unión célula-célula [9]. De esta manera, en el momento de iniciar el proceso de EMT estas uniones empiezan a ser degradadas y destruidas; proceso que ocurre en paralelo con la disminución en la expresión de proteínas estructuralmente importantes, como claudinas, ocludinas, conexinas, E-cadherinas y B-cateninas [9]

Cambios en el citoesqueleto: en la EMT, las células se caracterizan por la presencia de reordenamientos del citoesqueleto de actina. Estos conducen a la elongación, contractilidad, cambios morfológicos y movilidad de las células en varias direcciones, a través de la formación de proyecciones de membrana ricas en actina, denominadas filopodios [9]. Se ha descrito que estas estructuras, además, tienen funciones

proteolíticas en la matriz extracelular, útil en los procesos de invasión tisular [9].

Cambios en la expresión génica: en el proceso de EMT, las células exhiben disminución en la expresión de proteínas epiteliales y de unión celular. Este proceso ocurre en paralelo con la activación de genes que promueven cambios en el citoesqueleto y la adhesión celular propias de las células mesenquimales [9]. También existen cambios en la expresión de ciertas integrinas que promueven la migración celular y que se correlacionan con la expresión de proteasas que median el proceso de invasión celular a través del remodelamiento de la matriz extracelular [9].

Procesos biológicos y transición epitelio-mesénquima

La EMT es un proceso biológico descrito en diversos procesos biológicos, como la embriogénesis, la reparación de tejidos y los procesos neoplásicos [10].

EMT y embriogénesis: la EMT se asocia directamente con el proceso de implantación, formación embrionaria y desarrollo de órganos al generar células de características mesenquimales con posibilidad de diferenciación a tejidos epiteliales. Inicialmente, las células trofoectodérmicas y citotrofoblásticas sufren una EMT que les facilita la invasión del endometrio y la formación de la placenta [4]. Un óvulo fertilizado pasa además por el proceso de gastrulación donde la capa epiblastica que ingresa por la línea primitiva pierde la expresión de E-cadherina, adquiriendo así características migratorias que les permiten invaginarse para la generación del mesoendodermo, que a su vez pasa por un nuevo proceso de EMT para formar posteriormente mesodermo y endodermo [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Este proceso en particular es conducido por la vía de señalización Wnt, mediada por la acción de Nodal y Vg1, las cuales hacen parte de la superfamilia del factor de crecimiento tumoral β (TGF- β). Otros factores de transcripción igualmente asociados son Sox, Snail, Slug y FoxD3, que a su vez pueden

inducir la represión de E-cadherina y demás genes relacionados con la polaridad celular [4].

EMT y reparación tisular: en este contexto, los tejidos sufren un proceso de EMT asociado a la reparación de daños. Ello genera fibroblastos que reconstruyen el tejido perdido luego de algún trauma o lesión inflamatoria que si persiste, puede incluso generar fibrosis del órgano afectado [4]. Durante el proceso de fibrosis se han observado distintos marcadores que caracterizan este tipo de EMT, como son la proteína específica de fibroblastos 1 (FSP1), la alfaactina de músculo liso (α -SMA), colágeno I, y marcadores epiteliales como citoqueratinas y E-cadherinas, que representan estados intermedios de esta transición al ser expuestos a inflamación de manera crónica [4]. Las células epiteliales bajo la influencia de células inflamatorias inducen un daño en la membrana basal y en algún momento estas células logran separarse de la capa epitelial para acumularse en el intersticio tisular y adquieren un fenotipo fibroblástico o miofibroblástico que secreta colágeno en exceso, el cual se deposita y termina afectando la funcionalidad del órgano [4].

EMT y neoplasias: este tipo de EMT ocurre en células fenotípicamente neoplásicas que exhiben cambios en su estructura génica a favor de la proliferación, mediada por la activación de oncogenes o represión de genes de supresión tumoral que colaboran con la activación parcial o completa de este proceso EMT [4]. Si bien en principio las células tumorales de origen epitelial se caracterizan por su alta proliferación, la capacidad invasiva y metastásica está relacionada con la aparición de mecanismos de EMT por medio de la expresión de marcadores mesenquimales como α -SMA, FSP1, vimentina y desmina [4]. Por otra parte, señales inductoras de EMT que provienen del estroma que rodea al tumor primario como el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y TGF- β se relacionan con la activación de factores de transcripción como Snail, Slug, ZEB1, Twist y FOXC2 que ya han sido descritos como esenciales

en el desarrollo del proceso neoplásico [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

Factores de transcripción y moléculas asociadas a la transición epitelio-mesénquima

La EMT, como muchos otros procesos biológicos, requiere la presencia de factores de transcripción, factores de señalización y otras moléculas que aseguren la transformación de un fenotipo epitelial hacia un fenotipo mesenquimal. Entre los factores de transcripción descritos como inductores de EMT se encuentran TGF- β , EGF, FGF, HGF, Wnt, entre otros [10].

TGF- β es un supresor importante de la proliferación celular epitelial con amplio potencial en la inducción del fenotipo mesenquimal a través de dos vías de señalización esenciales en la EMT [4]. Una de ellas asociada a las proteínas Smad, que a través del receptor ALK5 facilitan la movilidad y autoinducen la producción autocrina de TGF- β , amplificando esta vía [4]. La otra vía, no asociada a proteínas Smad, mediada por MAPK, Ras y RhoA, promueve procesos de invasión e inhibición de la apoptosis [9].

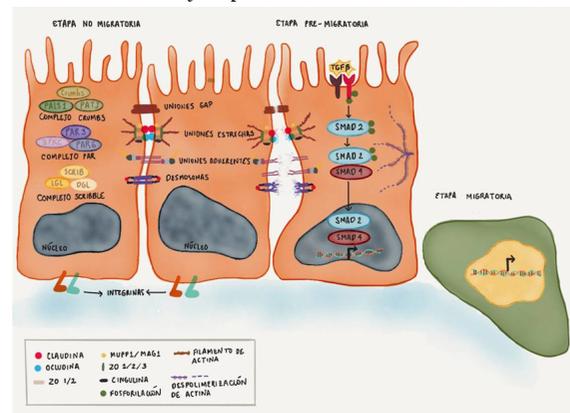
Por otra parte, se ha descrito que la expresión de factores de transcripción como Snail, Slug, Twist, ZEB1 orquestan la supresión de la expresión de E-cadherina, claudina, ocludinas y desmoplaquinas, importantes en el mantenimiento de las uniones celulares y la polaridad celular [9]. Otras proteínas asociadas con la EMT son Par, Crumbs y Scribble que le confieren a la célula epitelial su polaridad. [8]. De igual manera se ha descrito que Rac, Cdc42 y Rho-GTPasas y sus respectivas Rho-associated kinase (ROCK) están involucradas en la reorganización del citoesqueleto [8, 11].

Etapas de la transición epitelio-mesénquima

La EMT está dividida en tres etapas, caracterizadas por la activación de diferentes cascadas vías de señalización celular [4]. Esta

clasificación se basa en los cambios morfológicos celulares y de la matriz extracelular que facilitan a la célula cambiar su fenotipo. Las tres etapas fueron denominadas como células epiteliales o no migratorias, células premigratorias y células migratorias (figura 1) [4].

Figura 1. Etapas de la transición epitelio mesénquima. La primera etapa se caracteriza por la presencia de componentes epiteliales como moléculas de adhesión, estabilidad de la membrana basal y polaridad celular. La segunda etapa se caracteriza por la activación de diferentes cascadas de señalización que determinan la pérdida de la polaridad ápico-basal y un desprendimiento de la matriz extracelular. La tercera etapa se caracteriza por la capacidad de las células de traspasar la membrana basal y desplazarse



Primera etapa: células no migratorias

Las células epiteliales son la parte más superficial de un tejido y se encargan de dar protección y secretar sustancias según la localización en el organismo [12]. Se caracterizan por tener una polaridad ápico-basal que les confiere estabilidad, adherencia a la matriz extracelular y la capacidad de tener comunicación intercelular. La polaridad de la célula epitelial está condicionada por la presencia de determinadas moléculas de adhesión como uniones estrechas, uniones adherentes, uniones Gap y desmosomas [12] y está mediada por los complejos PAR (PAR6, PAR3 y aPKC), Crumbs (CRB, PALS1, PAT) y Scribble (SCRIB, DLG, LGL), que se encuentran física y funcionalmente integrados a estas moléculas (figura 1) [9].

Las uniones estrechas se componen de proteínas integrales y citoplasmáticas de

membrana que cumplen la función de unir las proteínas transmembranales al citoesqueleto de actina y a otras proteínas de señalización. Dentro de este grupo se incluyen claudinas y ocludinas que se encuentran unidas a las proteínas citoplasmáticas de la zona ocludens (ZO1, ZO2, ZO3), que se conectan con los filamentos de actina [9]. Las uniones adherentes son las responsables de establecer interacciones homofílicas entre células aledañas, por medio de las cadherinas, especialmente la E-cadherina [9]. Las cadherinas son glicoproteínas transmembranales de adhesión homofílica célula-célula calcio-dependientes [13] que determinan la estructura del tejido, y controlan la formación y disociación del contacto celular en el desarrollo [14]. Estas moléculas median interacciones célula-célula y se unen por medio de un complejo de factores citosólicos al citoesqueleto de actina, lo que determina la plasticidad de las uniones intercelulares y las diversas funciones de señalización de estas moléculas [14]. Las primeras cadherinas identificadas fueron las E-, P- y N-, pertenecientes a la familia clásica de estas proteínas [14], siendo E-cadherina el componente central de las uniones de las células epiteliales y su baja expresión ha sido asociada con el proceso de EMT (figura 1) [14].

Recientes estudios ponen en duda este modelo, dada la obtención de resultados que demuestran la incapacidad que tienen las proteínas cadherinas-cateninas para mediar el contacto entre la E-cadherina y los filamentos de actina in vivo [15]. De esta manera, se ha propuesto un modelo alternativo que explica los mecanismos de adhesión mediados por estas proteínas [16]. Recientemente se ha postulado que E-cadherina se une a β -catenina y a la proteína Epln, que median la interacción con los microdominios de actina llamados puntos de unión adherente (PUA). Una vez se forma este complejo, α -catenina lo une a los dominios de actina subyacentes. Esta interacción es estabilizada por la proteína catenina-p120, gracias al reclutamiento del complejo p19RhoGAP y por la proteína tirosinafosfatasa (PTP μ), que previene la degradación

de β -catenina [16]. Se ha reportado que E-cadherina no solo se limita a la adherencia celular, sino que también cumple la función de molécula señalizadora, en asociación con β -catenina o receptores con los que forma complejos tales como c-Met, HGF, IGF1R, para la transducción de las diferentes señales [17].

Las uniones Gap se conforman de complejos proteicos formados por hexámeros de conexina, que tienen forma de canal, proveen adherencia y, además, permiten el paso de iones y otras moléculas de bajo peso molecular a través de este [10]. Ubicadas en la superficie basal de la célula, se encuentran dispuestas las integrinas, proteínas con la función de unir la célula a la membrana basal mediante interacciones con moléculas de colágeno, elastina y laminina (figura 1) [12]. Las integrinas son heterodímeros de proteínas transmembranales formadas por la combinación de 18 cadenas alfa y 8 cadenas beta. En su dominio citoplasmático, las integrinas se unen a proteínas adaptadoras que funcionan como intermediarios para llevar a cabo la unión al citoesqueleto celular y los microtúbulos; dichas proteínas adaptadoras también establecen conexiones con proteínas de señalización celular [18].

Las selectinas son moléculas de adhesión que tienen un dominio de lectina de tipo C- en la membrana distal, seguido de un factor de crecimiento epidérmico (EGF) en una serie de repeticiones con un dominio transmembranal y una cola citoplasmática corta [18]. Las selectinas poseen tres subgrupos: L (se expresa en la mayoría de los leucocitos), P (se redistribuye rápidamente a partir de las membranas de los gránulos secretores de las superficies de las plaquetas activadas y las células endoteliales) y E (se expresa en células endoteliales activadas por citoquinas) [18]. Las selectinas median las interacciones heterotípicas entre célula-célula a través del reconocimiento de glicanos sialilados dependientes de calcio. Una importante función fisiológica de las selectinas implica la adhesión de leucocitos a las células endoteliales y las plaquetas durante los procesos inflamatorios [17].

Segunda etapa: células premigratorias

El momento de premigración celular se constituye como una etapa transitoria que debe atravesar una célula de tipo epitelial previo a que se dé inicio a la EMT. Como se ha descrito, el proceso de EMT puede ocurrir en diferentes escenarios relacionados con la homeostasis fisiológica del organismo y con el desarrollo de procesos promotores de distintos tipos de patologías. Sin embargo, independientemente del contexto de la EMT, son las condiciones ambientales o extracelulares las que disparan los diversos eventos genéticos y moleculares encargados de los cambios estructurales del citoesqueleto de la célula epitelial y los que favorecen la obtención de un fenotipo para la remodelación de la matriz extracelular en busca de los procesos migratorios [19].

En esta etapa, las células han perdido parcialmente su polaridad ápico-basal y lateral típica de una célula epitelial, como consecuencia de la represión y activación simultánea de genes relacionados con proteínas de adhesión celular como E-cadherina, ocludinas y claudinas, y proteínas mesenquimales como N-cadherina, vimentina y metaloproteasas, respectivamente (figura 1) [20]. Respecto a la unión celular, la E-cadherina, una de las proteínas más importantes es expresada en la membrana plasmática de las células epiteliales y al disminuir su expresión, fomenta la liberación de moléculas de β -catenina, que es la proteína responsable de mediar la unión entre el citoesqueleto y las proteínas transmembranales de adhesión celular. Inmediatamente después de que se liberan estas moléculas, quedan libres en el citoplasma y tienen la capacidad de migrar hacia el núcleo para asociarse con factores de transcripción e inducir la transcripción de genes que contribuyan al evento de EMT [21, 22]. Este proceso puede ser inducido por diferentes vías y moléculas de señalización, entre ellas algunos factores de crecimiento o reguladores como: TGF- β , IL6, EGF, PDGF, Hedgehog, WNT y Notch, que son secretadas por macrófagos, linfocitos, fibroblastos o células tumorales (figura 1). Otros factores

asociados son los relacionados al microambiente celular como la hipoxia, el pH ácido, el estrés mecánico, la respuesta inmunológica, los bajos niveles de nutrientes (oxígeno y glucosa) y, en el caso del cáncer, medicamentos antitumorales que pueden ser también inductores de la EMT [22, 23].

En cuanto a las vías de señalización, las más estudiadas en la etapa premigratoria son las reguladas por el factor de crecimiento TGF- β . Como se mencionó, esta molécula puede activar un gran número de rutas que inhiben la expresión de marcadores epiteliales y activan la expresión de marcadores mesenquimales. La activación de las vías de señalización por TGF- β se dan a través de la unión de este ligando a los dominios serina/treonina-cinasa de los receptores TGF- β I y II, los cuales inducen principalmente dos cascadas de señalización: las dependientes de las SMAD y las no dependiente de las SMAD [23, 24, 25]. Las SMAD son una familia de factores de transcripción que pueden ingresar al núcleo para unirse a promotores de genes y otros agentes moleculares que activan la transcripción [22]. Dentro de los factores de transcripción que se activan por las vías dependientes de las SMAD se encuentran: el complejo de proteínas Snail, Slug, ZEB y bHLH, cuya función es inhibir la expresión del gen de E-cadherina (figura 1) [26, 27].

TWIST es una molécula que se acumula en esta etapa y, a su vez, promueve la síntesis de N-cadherina, RAS y Scribble. Estas proteínas pueden, además, activar la transcripción de genes marcadores mesenquimales y reprimir la actividad transcripcional de genes marcadores epiteliales (tabla 1) [23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30]. La activación y represión de los genes involucrados en este proceso celular ocurre mediante mecanismos epigenéticos o mediante el reclutamiento de activadores y represores que actuaron directamente sobre el promotor de genes blanco [23]. Así mismo, las vías de señalización alternativas, que no son dependientes de SMAD, son inducidas por el mismo mecanismo ligando-receptor de TGF- β y se relacionan con eventos de reorganización del citoesqueleto, constricción apical de la morfología epitelial, crecimiento, supervivencia,

migración e invasión celular (tabla 1). Otras de las rutas involucradas durante el desarrollo de este evento son la vía Erk-MAP cinasa inducida por Ras-Raf, GTPasas de tipo Rho y la vía de IP3-cinasa/AKT (tabla 1) [23, 24, 25, 26, 27, 28].

Tabla 1. Genes involucrados en la etapa 2 de la EMT: células premigratorias

Gen	Locus	Proteína	Función
Snail 1 (familia transcripcional represor 1)	20q13.2	Dedo de zinc SNAI1	Inhibe la expresión de E-cadherina/CDH1, ocludinas, citoqueratinas y Crumbs3 e incrementa la expresión de N-cadherina, fibronectina y metaloproteinasas [36-37]
Snail 2/SLUG (familia transcripcional represor 2)	8q11.21	Dedo de zinc SNAI2	Inhibe la expresión de E-cadherina/CDH1, ocludinas e incrementa la expresión de TWIS, metaloproteinasas y N-cadherina [38-39]
ZEB 1 (Zinc Finger E-Box Homeobox 1)	10p11.22	Zinc finger E-box-binding homeobox 1	Inhibe la expresión de E-cadherina/CDH1, IL-2 y claudinas Crumbs3 e incrementa la expresión de vitronectina [40-41]
ZEB 2 (Zinc Finger E-Box Homeobox 2)	2q22.3	Zinc finger E-box-binding homeobox 2	Inhibe la expresión de E-cadherina/CDH1, IL-2 e incrementa la expresión de vitronectina. Represor de la transcripción de unión al ADN que interactúa con SMAD [42]
TWIST 1 (Twist Family BHLH Factor de transcripción 1)	7p21.1	Proteína 1 relacionada con Twist	Inhibe la expresión de citoqueratinas y la morfogénesis. Promueve la síntesis de N-cadherina [43]
Scribbled (proteína de polaridad celular Scribbled)	8q24.3	Proteína Scribbled homólogo	Regulador de la morfogénesis epitelial y neuronal. Establecimiento polaridad ápico-basal. Regula la invasión celular (la migración y la adhesión) a través de señalización de MAPK [44]
RHO/RHOA	3p21.3	Proteína transformadora RhoA	Cumple un papel fundamental en la formación de la unión apical de la adhesión de células-células de queratinocitos [45]
Familia RAS KRAS (KRAS Proto-Oncogeno) NRAS (neuroblastoma RAS viral oncogen) HRAS (HRas protooncogen, GTPasa)	12p12.1 1p13.2 11p15.5	GTPase KRas	Regulación de la proliferación celular. Inhibe la expresión de genes supresores de tumores [46]
MAPK 1/ERK2	22q11.22	Mitogen-Activated Protein Kinase 1	Regulador de ciclo celular, adhesión, supervivencia, diferenciación y reordenamiento del citoesqueleto [47]
MAPK 3/ERK1	16p11.2	Mitogen-Activated Protein Kinase 3	
RAF (protooncogen, serina/treonina cinasa)	3p25.2	RAF Proto-oncogen, Serina/treonina proteína quinasas	Participa en la cascada de señalización RAS-GTPasa y MAPK/ERK regulando la proliferación, diferenciación, apoptosis, supervivencia celular y activación de oncogenes [48]
Familia AKT/AKT cinasa	14q32.33	erina/treonina proteína quinasas	Participa en la regulación de la captación de glucosa en la superficie celular y tiene un rol muy importante en la proliferación y supervivencia celular [49]
PI 3-cinasa/PI3K (subunidad catalítica de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-cinasa)	1p36.22	Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato 3-cinasa	Cumple un papel fundamental en la activación en las cascadas de señalización implicadas en la proliferación, la motilidad, morfológica y el crecimiento celular [50]

Tercera etapa: células migratorias

En esta fase las células expresan N-cadherina y vimentina, proteínas fundamentales en la migración celular, y marcadores del fenotipo mesenquimal [31]. En esa etapa es necesario el cambio de expresión de E-cadherina por N-cadherina, dado que esto permite la pérdida de la afinidad entre células epiteliales y se gana afinidad por las células mesenquimales, consecuencia de interacciones débiles que facilitan la migración (figura 1) [32].

Otras vías involucradas en esta etapa de la transición epitelio-mesénquima incluyen las vías de las GTPasas de Rho: RhoA, Rac1 y Cdc42 [33]. Esta última fase de la transición epitelio-mesénquima comprende diferentes pasos

y cada uno de estos es regulado por una GTPasa específica [33]. Sus funciones se asocian con la capacidad de remodelamiento del citoesqueleto, lo que finalmente favorece la migración celular, objetivo final de este fenómeno. Ampliando un poco lo anterior, el estímulo de RhoA induce un aumento en la contractilidad al activar Rho-cinasa (ROCK) que fosforila la cadena ligera de la miosina, con la cual la fosfatasa es inhibida y favorece de esta manera la formación de fibras de estrés [34, 35].

Para que la célula pueda migrar, finalmente debe ocurrir un desplazamiento de la masa celular, posteriormente un desprendimiento y retracción de las prolongaciones (figura 1). Se ha reportado que Rho es un factor importante en la generación de la fuerza contráctil y en el movimiento de cuerpo y la cola de la célula, gracias a que actúan sobre la actina, componente del citoesqueleto, para formar las fibras de estrés [33]. Además de su efecto sobre el citoesqueleto de actina, las proteínas Rho regulan otros procesos que favorecen la migración celular, entre los cuales se han descrito mecanismos que regulan la dinámica de microtúbulos, el tráfico de vesículas y el control de enzimas degradadoras de matriz extracelular [33].

La matriz extracelular y las citocinas cumplen un papel importante en la migración celular. La respuesta a la información censada por la célula frente a su microambiente puede dirigir su movimiento [33]. Así mismo, existe evidencia que indica que el complejo CDC42 y RIF induce la formación de los filopodios [33]. Por otro lado, Rac induce la formación de lamelopodios hacia el borde delantero de la célula y, posteriormente, estas prolongaciones se estabilizan mediante la formación de nuevos sitios de unión a la matriz extracelular. Se considera que las células se vuelven motiles una vez se logran disociar entre ellas y de la matriz extracelular [33]. Como hasta ahora se ha mencionado, existe un gran número de factores de transcripción que de distintas maneras favorecen el evento de la transición epitelio mesénquima; uno de ellos es Snail1 que, además de estar involucrado en la represión de E-cadherina, promueve la expresión de metaloproteinasas como: MT1-MMP, MT2-

MMP, y MMP9, lo que facilita la degradación de la matriz extracelular. En experimentos realizados se demostró que MMP3 induce la expresión de Rac1, lo que a la vez incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y Snail1 [34, 35].

Conclusiones

La EMT es un proceso que inicia a partir de una señal, ya sea interna o externa, que genera un cambio en la expresión génica y, en consecuencia, ocurre un cambio fenotípico que transforma una célula epitelial en una célula con características de célula mesenquimal. Este proceso consta de tres fases (célula no migratoria, célula premigratoria y célula migratoria) a lo largo de las cuales ocurre una pérdida de la polaridad celular, cambios en el citoesqueleto y cambios en la expresión de genes que codifican para proteínas involucradas en la unión intercelular, migración celular y resistencia a la apoptosis. Este proceso está mediado por factores de transcripción que activan cascadas de señalización que modifican la expresión genética. La EMT está involucrada en procesos fisiológicos, en la morfogénesis y en procesos patológicos como la metástasis en el cáncer. Actualmente es blanco terapéutico para mejorar el tratamiento antitumoral. Otros procesos donde se ha descrito la intervención de la EMT son la migración de los dermatomas para la generación de miotomas y de la dermis dorsal; y en la formación de crestas neurales, endocardio, células madre hematopoyéticas, citotrofoblasto, glándula mamaria, vasculatura pulmonar y coronaria, células de Sertoli y de la granulosa, hígado, páncreas y en estratificación epitelial.

Referencias

1. Hay ED. An overview of epithelio-mesenchymal transformation. *Acta Anat (Basel)*. 1995;154:8-20.
2. Greenburg G, Hay ED. Epithelia suspended in collagen gels can lose polarity and express characteristics of migrating mesenchymal cells. *J Cell Biol*. 1982;95:333-9.
3. Lee JM, Dedhar S, Kalluri R, Thompson EW. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease. *J Cell Biol*. 2006;172:973-81.
4. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009;119(6):1420-8.
5. Dianbo Y, Chaoliu D, Songlin P. Mechanism of the mesenchymal-epithelial transition and its relationship with metastatic tumor formation. *Mol Cancer Res*. 2011;9(12):1608-20.
6. Yulong S, Xiqiang C, Daiming F. Roles of epithelial-mesenchymal transition in cancer drug resistance. *Curr Cancer Drug Targets*. 2013;13(9):915-29.
7. Montenegro MA, Rojas MA. Transformación epitelio-mesenquimática durante el desarrollo embrionario. *Rev Chil Anat*. 2001;19(3):301-10.
8. Moreno MA, Ramírez J, Medina S. Transición de epitelio-mesénquima y migración celular en células de la cresta neural y células metastásicas de carcinomas: revisión de la literatura. *Univ Med*. 2016;57(1):83-107.
9. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(3):178-96.
10. Sato R, Semba T, Saya H, Arima Y. Concise review: Stem cells and epithelial-mesenchymal transition in cancer: Biological implications and therapeutic targets. *Stem Cells*. 2016;34:1997-2007.
11. Royer C, Lu X. Epithelial cell polarity: a major gatekeeper against cancer? *Cell Death Differ*. 2011;18(9):1470-7.
12. Huang RY, Guilford P, Thiery JP. Early events in cell adhesion and polarity during epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Sci*. 2012;125:4417-22.
13. Zúñiga L, Freyre S, Navia C, Saavedra S. Adhesión celular: el ensamblaje de la vía al cáncer. *Morfología*. 2014;6(2):3-19.
14. Dietmar V. Cadherins in tissue architecture and disease. *J Mol Med*. 2015;93:5-11.

15. Yamada S, Pokutta S, Drees F, Weis WI, Nelson WJ. Deconstructing the cadherin-catenin-actin complex. *Cell*. 2005;123:889-901.
16. Yilmaz M, Christofori G. EMT, the cytoskeleton, and cancer cell invasion. *Cancer Metastasis Rev*. 2009;28(1-2):15-33.
17. Juliano RL. Signal transduction by cell adhesion receptors and the cytoskeleton: functions of integrins, cadherins, selectins, and immunoglobulin-superfamily members. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2002;42:283-323.
18. Zaidel-Bar R, Geiger B. The switchable integrin adhesome. *J. Cell Sci*. 2010;123:1385-8.
19. Prindull G. Environmental guidance of normal and tumor cell plasticity: epithelial mesenchymal transitions as a paradigm. *Blood*. 2004;103(8):2892-9.
20. Nieto M. The ins and outs of the epithelial to mesenchymal transition in health and disease. *Ann Rev Cell Dev Biol*. 2001;27(1):347-76.
21. Ochoa AB, Juárez CI, Rosales MA, Barros P. La vía de señalización Wnt-B-catenina y su relación con cáncer. *Cir Cir*. 2012;80:389-98.
22. Weinberg RA. *The biology of cancer*. 2a ed. s. l.:Garland Science; 2013.
23. Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF- β -induced epithelial to mesenchymal transition. *Cell Res*. 2009;19(2):156-72.
24. Mamuya FA, Duncan MK. α V integrins and TGF- β -induced EMT: a circle of regulation. *J Cell Mol Med*. 2012;16(3):445-455.
25. Valcourt U, Kowanetz M, Niimi H, Heldin CH, Moustakas A. TGF- β and the smad signaling pathway support transcriptomic reprogramming during epithelial-mesenchymal cell transition. *Mol Biol Cell*. 2005;16(4):1987-2002.
26. Francí C, Takkunen M, Dave N, et al. Expression of Snail protein in tumor-stroma interface. *Oncogene*. 2006;25:5134-44.
27. Postigo A. Opposing functions of ZEB proteins in the regulation of the TGF β /BMP signaling pathway. *EMBO J*. 2003;22(10):2443-52.
28. Moustakas A, Heldin CH. Mechanisms of TGF β -induced epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Med* 2016;5(7):63.
29. Bilder D, Perrimon N. Localization of apical epithelial determinants by the basolateral PDZ protein Scribble. *Nature*. 1999;403:676-80.
30. Niu R, Zhang L, Xi G, et al. Up-regulation of Twist induces angiogenesis and correlates with metastasis in hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2007;26:385-94.
31. Heerboth S, Housman G, Leary M. EMT and tumor metastasis. *Clin Trans Med*. 2015;4:6.
32. Zeisberg M, Neilson EG. Biomarkers for epithelial-mesenchymal transitions. *J Clin Invest*. 2009;119:1429-37.
33. Van Aelst L, Symons M. Rho family GTPases in epithelial morphogenesis. *Genes Dev*. 2002;16:1032-54.
34. Tsai J, Yang J. Epithelial-mesenchymal plasticity in carcinoma metastasis. *Genes Dev*. 2013;27:2192-2206.
35. Radisky DC, Levy DD, Littlepage LE, et al. Rac1b and reactive oxygen species mediate MMP-3-induced EMT and genomic instability. *Nature*. 2005;436:123-7.
36. Zhao X, Yu D, Yang J, Xue K, Liu Y, Jin C. Knockdown of Snail inhibits epithelial-mesenchymal transition of human laryngeal squamous cell carcinoma Hep-2 cells through VDR signaling pathway. *Biochem Cell Biol*. 2017. doi: 10.1139/bcb-2017-0039
37. Li H, Zhong A, Li S, Meng X, Wang X, Xu F, Lai M. The integrated pathway of TGF β /Snail with TNF α /NF κ B may facilitate the tumor-stroma interaction in the EMT process and colorectal cancer prognosis. *Sci Rep*. 2017;7(1):4915.
38. Hajra KM, Y-S D, Fearon C, Fearon ER. The SLUG zinc-finger protein represses E-cadherin in breast cancer. *Cancer Res*. 2002;2(6):1613-8.

39. Turner FE, Broad S, Khanim FL, Jeanes A, Talma S, Hughes S, Tselepis C, Hotchin NA. Slug regulates integrin expression and cell proliferation in human epidermal keratinocytes. *J Biol Chem.* 2006;281:21321-31.
40. Gemmill RM, Roche J, Potiron VA, Nasarre P, Mitas M, Coldren CD, Drabkin HA. ZEB1-responsive genes in non-small cell lung cancer. *Cancer Lett.* 2011;300:66-78.
41. Lazarova D, Bordonaro M. ZEB1 Mediates drug resistance and EMT in p300-deficient CRC. *J Cancer.* 2017;8:1453-9.
42. Kurahara H, Takao S, Maemura K, Mataka Y, Kuwahata T, Maeda K, et al. Epithelial-mesenchymal transition and mesenchymal-epithelial transition via regulation of ZEB-1 and ZEB-2 expression in pancreatic cancer. *J Surg Oncol.* 2012;105:655-61.
43. Gao Y, Li W, Liu R, Guo Q, Li J, Bao Y, et al. Norcantharidin inhibits IL-6-induced epithelial#mesenchymal transition via the JAK2/STAT3/TWIST signaling pathway in hepatocellular carcinoma cells. *Oncol Rep.* 2017;38(2):1224-32.
44. Doggett K, Turkel N, Willoughby LF, Ellul J, Murray MJ, Richardson HE, Brumby AM. BTB-zinc finger oncogenes are required for Ras and notch-driven tumorigenesis in drosophila. *PLoS ONE.* 2015;10:e0132987
45. Nobes CD, Hall A. Rho GTPases control polarity, protrusion, and adhesion during cell movement. *J Cell Biol.* 1999;144(6):1235-44.
46. Hitomi M, Stacey D. Cyclin D1 production in cycling cells depends on Ras in a cell-cycle-specific manner. *Curr Biol.* 1999;9:1075-84.
47. Zuccarini M, Giuliani P, Buccella S, Di Liberto V, Mudò G, Belluardo N, Carluccio M, et al. Modulation of the TGF- β 1-induced epithelial to mesenchymal transition (EMT) mediated by P1 and P2 purine receptors in MDCK cells. *Purinergic Signal.* 2017;13:1-14.
48. Zhang W, Liu H. MAPK signal pathways in the regulation of cell proliferation in mammalian cells. *Cell Res.* 2002;12(1):9-18.
49. DeBerardinis R, Lum J, Hatzivassiliou G, Thompson C. The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. *Cell Metabolism,* 2008;7:11-20.
50. Poser S, Impey S, Trinh K, Xia Z, Storm DR. SRF-dependent gene expression is required for PI3-kinase-regulated cell proliferation. *EMBO J.* 2000;19(18):4955-66.