

Nota de clase

Microambiente Tumoral: Fases de la formación tumoral y estrategias terapéuticas.

Tumor Microenvironment: Phases of tumor formation and therapeutic strategies.

John-Darowin Betancourt-Plaza^{1,a}, Valeria Arciniegas-Mora^{1,a}, Juan-Esteban Bocanegra-Idarraga^{1,a},
Isabella Muñoz-Palacio^{1,a}, María-José Narváez-Andrade^{1,a}

1. Estudiante de medicina, Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

John-Darowin Betancourt-Plaza
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5122-6558>
Facultad de Ciencias de la Salud
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
E-mail: johnдарowin@gmail.com

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 09 de agosto de 2020.
ACEPTADO: 30 de diciembre de 2020.

RESUMEN

El TME (del inglés *Tumor Microenvironment* o Microambiente Tumoral) es un entorno, ambiente o espacio de tejidos complejos, conformado por el tumor, las células asociadas al Sistema Inmune y otras células que hacen parte de los tejidos afectados por el tumor, en especial, la ECM (del inglés *Extracellular Matrix* o Matriz Extracelular) que, brinda los componentes necesarios para el desarrollo y/o crecimiento del tumor, y puede llevar a la invasión en otros tejidos (metástasis). Se explicará el TME, a través de las fases de la formación tumoral con el crecimiento primario, secundario, latencia y metástasis que, puede hacer un tumor, relacionado con los blancos farmacológicos, para presentar las estrategias terapéuticas que están actualmente disponibles en el tratamiento de tumores, con la finalidad de exponer la importancia de conocer la fisiopatología neoplásica y sus tratamientos que, debe conocer el médico, para controlar y/o erradicar el tumor presente en el paciente oncológico.

Palabras clave: Microambiente tumoral, sistema inmune, tumor, metástasis, cáncer.

ABSTRACT

The TME (Tumor Microenvironment) is a complex tissue space or environment, made up of the tumor, cells associated with the Immune System and other cells that are part of the tissues affected by the tumor, especially, the ECM (Extracellular Matrix) that provides the necessary components for the tumor's development and/or growth, and can lead to invasion into other tissues (metastasis). The TME will be explained, through the phases of tumor formation with primary and secondary growth, latency and metastasis that a tumor can make, related to pharmacological targets, to present the therapeutic strategies that are currently available in the treatment of tumors, in order to expose the importance of knowing the neoplastic pathophysiology and its treatments that doctors must know, to control and/or eradicate the tumor present in cancer patient.

Key words: Tumor microenvironment, immune system, tumor, metastasis, cancer.

Betancourt-Plaza JD, Arciniegas-Mora V, Bocanegra-Idarraga JE, Muñoz-Palacio I, Narváez-Andrade MJ. Microambiente Tumoral: Fases de la formación tumoral y estrategias terapéuticas. *Salutem Scientia Spiritus* 2021; 7(3):87-92.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

Un tumor es una masa de tejido de desarrollo y/o crecimiento anormal que, puede pasar en cualquier tejido del cuerpo humano, cuando las células que lo conforman se dividen más de lo requerido y no tienen una muerte programada.¹ Los tumores pueden dividirse en benignos y malignos, donde estos últimos pueden diseminarse a través de la sangre o por vía linfática, para invadir otros tejidos y desarrollar otros tumores, conocido como la metástasis.¹ Sin embargo, un tumor por sí solo no puede desarrollarse y/o crecer, ya que es inestable genéticamente y requiere de los componentes celulares del tejido afectado y las células del Sistema Inmune, para poder progresar.^{1,2}

El TME (del inglés *Tumor Microenvironment* o Microambiente Tumoral) es un entorno, ambiente o espacio de tejidos complejos, conformado por el tumor, las células asociadas al Sistema Inmune y otras células que hacen parte de los tejidos afectados por el tumor, en especial, la ECM (del inglés *Extracellular Matrix* o Matriz Extracelular) que, brinda los componentes necesarios para el desarrollo y/o crecimiento del tumor, y puede llevar a la invasión en otros tejidos (metástasis), en caso de ser un tumor maligno. El TME puede afectar el desarrollo, crecimiento y diseminación del tumor, así como este puede influenciar en el comportamiento del TME.²⁻⁴

Inicialmente, se pensaba que los tumores eran dependientes de una sola vía o método de crecimiento, y al bloquearla, se erradicaría el tumor, pero al avanzar en la investigación oncológica, se descubrió que el tumor constituye una compleja red de interacción con las células de los tejidos locales y del Sistema Inmune, donde al bloquear una vía, el tumor seguiría su crecimiento por otra vía o a través de otros mecanismos.^{3,4} En estos últimos años, el TME se ha convertido en un punto de interés para la investigación en la Medicina, especialmente en la Oncología, ya que se conoce que el Sistema Inmune que, participa en el TME, así como las células de la ECM, influyen significativamente en el desarrollo y/o crecimiento tumoral y en la capacidad de invasión y metástasis, siendo de gran ayuda para la regresión de este o, por el contrario, para promover su progresión.^{3,4} Esto ha motivado a los científicos para el desarrollo de terapias, con el fin de manejo del tumor, y así evitar llevar al paciente oncológico a una supresión inmune sistémica que, puede conllevar a mayores riesgos y efectos adversos, o bien, a la muerte.⁴

El TME inicia con el crecimiento primario tumoral, donde este se origina cuando existe una alteración en el ciclo celular de una célula en un tejido, y si el daño ocurrido no es reparado o la célula no sufre muerte celular, progresa a la formación de un tumor, y por consiguiente, al TME que, ayuda al tumor, para su crecimiento e invasión inicial del tejido afectado.⁴ El Sistema Inmune, en especial, las células inmunes regionales como los macrófagos

tisulares y la ECM en sí, con los procesos moleculares que se explicarán posteriormente, conllevan a que el tumor se beneficie apropiadamente.^{3,4}

Luego, puede suceder un crecimiento secundario tumoral, donde el tumor puede invadir mayormente al tejido inicial afectado y generar metástasis, o bien, entrar en una fase de latencia.² El patólogo británico, James Paget, tenía la hipótesis de que el TME en sitios secundarios apoyaba a la metástasis, al suministrar factores de crecimiento y a su vez, la inhibe aportando factores que bloquean dicho proceso.^{3,4} Hoy, se conoce que la función del TME es inductiva, adaptativa y selectiva, y por ende, es importante comprender la fase inicial del TME que, favorece un crecimiento primario y secundario del tumor, y posteriormente, las fases que pueden ocurrir como el crecimiento secundario, la latencia y la metástasis.³ Adicionalmente, se relacionará con los blancos farmacológicos, para presentar las estrategias terapéuticas que están actualmente disponibles en el tratamiento de tumores, con la finalidad de exponer la importancia de conocer la fisiopatología neoplásica y sus tratamientos que, debe conocer el médico, para controlar y/o erradicar el tumor presente en el paciente oncológico.^{3,4}

Es importante seguir con las investigaciones acerca de TME y su relación con cada uno de los componentes necesarios para el crecimiento y/o desarrollo del tumor, asociado a los blancos farmacológicos efectivos para detener la progresión del tumor, ya que se busca optimizar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes oncológicos, así de forma indirecta a los médicos, familiares y cercanos que ayudan a cuidar al paciente.⁵ Además, esto genera un gran impacto en la salud pública, ya que disminuye las muertes prematuras, la carga económica y costos por la misma enfermedad.^{3,4}

CRECIMIENTO PRIMARIO DEL TUMOR

La célula es considerada la unidad básica microscópica de la vida, ya que su proceso de división permite la reproducción y perpetuación de esta.⁵ El ciclo celular es un conjunto ordenado de procesos que llevan al crecimiento y división celular que, se caracteriza por dos estados: El primero, el estado de la “no división” llamado interfase, y el segundo de la “división” llamado fase M. El primero, se caracteriza por tener tres fases: la fase G1, donde ocurre el crecimiento celular, con la síntesis de proteínas y del material genético, la célula duplica tanto su tamaño, como su contenido; durante la fase S, se produce la replicación o síntesis del ADN, donde cada cromosoma se duplica y forma dos cromátidas diferentes;⁵ y durante la fase G2, continúa la síntesis de proteínas y ATR, hay cambios en la estructura de la célula que indican el inicio de la división celular o fase M.⁵⁻⁷ En este ciclo celular, hay varios puntos de control, pero los más importantes ocurren en la transición de la fase G1 a la fase S que, es el principal punto de

decisión para que una célula se divida o no, y cuando se pasa este punto de control, la célula se compromete irreversiblemente a la división, verifica el tamaño de la célula, los nutrientes, factores de crecimiento y daños en el DNA;⁵ el segundo punto de control fundamental ocurre en la transición de la fase G2 a la fase M, donde se evalúa la presencia de daño e integridad en la replicación del DNA; el último es el punto de control del huso que tiene en cuenta el acoplamiento del cromosoma, al huso en la placa metafásica, para que finalmente el producto de células hijas no tenga ninguna alteración morfológica o genética.⁵

Como se expuso anteriormente, las células normalmente se dividen de forma controlada a través de dicho ciclo celular, pero cuando una de ellas desarrolla mutaciones u otras alteraciones que no pueden ser reparadas adecuadamente o a tiempo, ocurre una pérdida de su control, ocasionado que se pierda la capacidad de apoptosis o muerte programada, y genera un crecimiento descontrolado.⁴ Además, a veces la formación del tumor está mediada por respuestas inmunes aberrantes y una homeostasis alterada, ya que a medida que el tumor evade señales consecuentes al número de mutaciones, las interacciones intercelulares entre los tejidos se alteran, favoreciendo su crecimiento.^{6,7}

Muchas células del cuerpo están involucradas con el TME de un tumor.^{3,4} Por ejemplo, los macrófagos asociados al tumor (macrófagos M2), facilitan la invasión de las células tumorales, gracias a algunos factores de crecimiento, y además, este tipo de macrófagos generan una respuesta antiinflamatoria y desarrollan funciones protumorigénicas;^{6,7} igualmente ocurre con los fibroblastos asociados al tumor, los cuales ayudan a generar la permeabilidad vascular y angiogénesis del tumor.⁷⁻⁹ Los linfocitos T reguladores también están involucrados en el desarrollo y crecimiento del tumor, ya que promueven la vascularización, interrumpen algunos mecanismos de inmunovigilancia, suprimen la presentación de antígenos asociados al tumor e interfieren con la función de las células citotóxicas.^{3,6-8}

En el crecimiento primario del tumor puede ocurrir la angiogénesis, ya que este requiere el oxígeno, algunos nutrientes, y cooperación de múltiples células como las endoteliales, vasculares, pericitos, células precursoras, entre otras.⁹ Si el tumor sigue creciendo e invade mayormente al tejido inicial afectado, dará paso al crecimiento secundario del tumor.^{7,8}

CRECIMIENTO SECUNDARIO DEL TUMOR

El tumor de crecimiento primario, prepara sitios pre-metastásicos, con el fin de que las células cancerosas ingresen a la circulación sanguínea o linfática, e invaden otros tejidos (metástasis).¹²⁻¹³

Para que inicie la invasión tumoral, algunas células tumorales deben perder marcadores moleculares de adhesión, y otras

infiltrar grupos epiteliales celulares grandes, para adquirir un fenotipo migratorio las cuales, en el sitio secundario, volverán a su fenotipo inicial.¹²⁻¹³

El TGF- β favorece a la acumulación de los macrófagos, participando en el circuito de señalización paracrina de las células tumorales, secretado por las células tumorales estromales y, del mismo modo, estas células contribuyen a la adquisición del fenotipo mesenquimatoso. Tanto las células estromales, como las células del Sistema Inmune que, anteriormente atacaban al tumor primario, ahora son reclutadas;^{3,13} esto ocurre en las neoplasias donde el Sistema Inmune las reconoce como “cuerpos extraños”, debido a los marcadores de superficie que estas poseen.³ Inmediatamente, llegan los macrófagos al borde invasivo y proporcionan factores promigratorios, acelerando así la motilidad tumoral.³⁻⁶

El tumor presenta un microambiente hipóxico en la zona central, lo cual favorece a la migración de las células tumorales;^{12,13} algo a resaltar es que, los macrófagos, prosperan bajo condiciones hipóxicas, e igualmente, la falta de oxígeno favorece el reclutamiento de las células inmunes, ya que se concentran en las regiones periféricas asociadas al tumor, contribuyendo a la invasión de este.³ Posterior a la modificación de las células estromales, ocurre la intravasación asociado a los cambios moleculares, dirigidos por las mutaciones en las células malignas;¹²⁻¹³ dado esto, los macrófagos se localizan de manera perivascular, favoreciendo el ingreso de las células tumorales al vaso sanguíneo o linfático.³ La metástasis puede ser, generalmente, un proceso muy ineficiente, ya que muy pocas células que se intravasan, son capaces de formar la metástasis, ya que el torrente sanguíneo es un ambiente un poco hostil.³ Sin embargo, las plaquetas tienen un gran papel en esta migración, y es cubrir a las células tumorales, siendo este un mecanismo de evasión inmune intravascular.¹²⁻¹³

Cuando las células tumorales llegan a otros órganos, las plaquetas se encargan de unirse al endotelio vascular, mediando la salida del torrente de la célula tumoral, por medio de integrinas expresadas por las plaquetas que interactúan con el colágeno del vaso que queda expuesto cuando hay despojo de endotelio inducido por células tumorales circulantes o leucocitos asociados a las células tumorales.¹¹

Los tumores primarios favorecen la expresión de fibronectina, logrando acoplar células hematopoyéticas en el sitio secundario del tumor, preparando un lugar para la llegada de las células tumorales (nicho premetastásico). Existe una hipótesis sobre el tropismo por órganos secundarios, donde la migración de las células tumorales se lleva a cabo en sitios que comparten un microambiente tumoral similar al del órgano primario.¹²⁻¹³

Todos los procesos anteriormente mencionados, se logran gracias a la comunicación entre las células, siendo los exosomas deriva-

dos del tumor primario, quienes logran esa comunicación.¹⁰ Los exosomas son producidos por varias células del estroma primario, transportando en su interior citoquinas, factores de crecimiento y otras moléculas que son liberadas en el nicho premetastásico, dirigiendo molecularmente la migración de las células tumorales.¹⁰

LATENCIA Y METÁSTASIS

La supervivencia y la expansión del tumor no se puede asegurar, incluso si este es capaz de llegar con éxito a los otros órganos.³ Estas células tumorales pueden sobrevivir a la respuesta inmune celular inicial, pero pueden morir por la hipoxia.² Sin embargo, el tumor puede ir a una fase de latencia por un tiempo indeterminado (incluso hasta años, sin que pueda ser detectado), por medio de tres mecanismos principalmente: la latencia de la masa tumoral (la proliferación se mantiene balanceada por la apoptosis), la latencia celular (células en fase G0), y la latencia inmune (inmunoedición).¹²⁻¹³

Se ha demostrado que, las lesiones consideradas latentes, se asocian a vasos sanguíneos maduros y a la trombospodina-1 derivada del endotelio, mientras que el crecimiento de estas está asociado con la creación de nuevos vasos sanguíneos o angiogénesis (se ha sugerido que VEGFR1+HPC y VEGFR2+EPc están vinculados a la neovascularización) así como la producción de periostina y TGF- β en algunos tumores.³ El TGF- β no solo está implicado en el crecimiento de las lesiones tumorales, sino que, junto con las proteínas específicas para detener el crecimiento (GAS6) y las proteínas morfogenéticas óseas 4 y 7 (BMP4; BMP7), hacen parte de la regulación de la latencia.⁸

En algunos estudios acerca del cáncer de mama, se ha visto que muchos de los pacientes tienen células latentes no proliferativas en su médula ósea que, en su mayoría, negativas para los marcadores de la proliferación (es decir, que se encuentran en una fase G0 o G1 de la latencia).⁹⁻¹⁰ Esta latencia es mediada por las señales del microambiente, como la interacción de las integrinas con la matriz extracelular, la desregulación de las señales mitógenas, y no necesariamente regidas, por la disminución de vascularización.¹¹

Algunas células tumorales pueden estar “inmunoeditadas”, y son aquellas que el sistema inmune no reconoce y, por lo tanto, tienen la capacidad de sobrevivir y propagarse de tal forma que, evaden las respuestas inmunes, ya que está mediado por las mutaciones adicionales de las neoplasias, causado por la inestabilidad genética que les caracteriza.⁷⁻⁸ Estas células pueden entrar en latencia y prevenir el crecimiento desmesurado del tumor.³

Se ha observado que en algunos pacientes con tumores, pueden durar mucho tiempo en latencia antes de entrar en una recaída tumoral, y hay otros que estaban aparentemente en remisión, tienen algunas células tumorales.¹¹ Estos tumores inmunoeditados

pueden adquirir mutaciones que les permite seguir evadiendo el sistema inmune y crecer.⁴ Las mutaciones más frecuentes se asocian a la pérdida de MHC de clase I o moléculas de la familia de proteínas de membrana latentes que, tienen la capacidad de crear un estado de inmunosupresión general en el TME, secretando citoquinas como TGF-B, IL-10 o VEGF, y favorecen a la polarización de las células T reguladoras.^{11,12} Adicionalmente, la diferenciación de los macrófagos al perfil M2 también favorece al desarrollo y/o crecimiento del tumor.³

La salida del tumor de su estado de latencia principalmente es ocasionado por cambios en la expresión de los genes de las células tumorales, pero también depende de ciertas características e interacciones con el hospedador.³ Por ejemplo, la secreción de algunos factores como la IL-8 y la proteína quimiotáctica de monocitos, puede estimular la finalización de la latencia en algunos tipos de cánceres, como en el cáncer de mama, ya que se ha visto que influyen positivamente en la proliferación de estas células.¹²⁻¹³ Otro factor que se ha visto implicado en este proceso es el TGF- β , donde este controla la expresión de proteínas inhibitoras de la diferenciación, las cuales están asociadas a la proliferación y migración al igual que la inhibición de la diferenciación de las células tumorales.⁹

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Dentro del manejo terapéutico, hay diferentes blancos farmacológicos para la reducción del microambiente tumoral.^{6,7} Como 1º grupo farmacológico, están los moduladores de la IL-2, la cual es importante para el desarrollo y crecimiento de las células tumorales.¹ La IL-2 tiene efectos pleiotrópicos, tanto en función de las células T citotóxicas, como en las células T reguladoras.¹ Estos fármacos promueven a la actividad citotóxica de linfocitos T CD8+ efectoras y a las células NK, a la diferenciación de linfocitos CD4+ reguladores en perfiles Th1 y Th2, y en dosis más bajas, promueven a la diferenciación de los linfocitos T reguladores.⁶⁻⁷

Otro grupo farmacológico son los inhibidores de los puntos de control (PD-1, PD-L1), que es un freno fisiológico, efecto de los linfocitos T citotóxicos; es importante tener en cuenta que el PD-L1 puede inhibir al receptor CD80, lo que sugiere su capacidad de regular el receptor CTLA-4 de los linfocitos. Dentro de estos inhibidores de puntos de control, están los anticuerpos monoclonales, como el pembrolizumab y nivolumab, fármacos conforme a la molécula del PD-1, y de acuerdo con la PD-L1, están los fármacos natalizumab, avalumab y durvalumab.⁶⁻⁷

Hay otros grupos farmacológicos que actúan como un freno fisiológico de los linfocitos TCD4+ y TCD8+ de manera directa, por medio del receptor CTLA-47. Este receptor es un regulador negativo de la activación de los linfocitos T, por lo tanto, ejerce su efecto cuando está presente en la superficie celular de los

LTCD4+ y CD8+, teniendo mayor afinidad por los receptores coestimuladoras CD80 y CD86 que, por parte de las células presentadoras de antígenos, hay mayor activación en contra de las células tumorales, previniendo el crecimiento tumoral y metástasis; uno de los fármacos de este proceso es el ipilimumab.⁶⁻⁷

La ciclofosfamida utiliza un proceso importante dentro de la terapia en la expansión de linfocitos infiltrantes de tumor que, son células que reconocen antígenos tumorales.⁷ Estas células se extraen y se cultivan de forma artificial con estimulación, por medio de la IL-2 de forma in vitro.⁶⁻⁷

Los virus oncolíticos es otra terapia utilizada en los pacientes con cáncer, en donde su mecanismo antitumoral se basa en la presentación de antígenos virales, para promover un microambiente tumoral menos tolerante a la inmunidad del huésped, por lo tanto, aumenta la respuesta de la inmunidad hacia las células tumorales, y de este modo acabar con el mecanismo de resistencia de la célula tumoral.⁶⁻⁷ El agente más avanzado en el desarrollo clínico es el T-VEC, que utiliza un virus atenuado para aumentar la respuesta proinflamatoria sobre el tumor, estimulando la respuesta de los macrófagos tipo M13.

Uno de los blancos farmacológicos más importantes es la activación de las células NK3. Es importante saber que, estas células cuando están presentes en un tumor, son un indicador de buen pronóstico para el paciente.³ Lo que se busca con esta terapia, es que el tumor no pueda “camuflarse” para las células NK, por lo tanto, son inyectadas en el paciente, para generar citotoxicidad y provocar la muerte de las células tumorales.⁶⁻⁷

La terapia que va dirigida hacia los macrófagos es otra alternativa terapéutica para el paciente;³ el macrófago posee dos fenotipos, que son el M1 (proinflamatorio) y el M2 (antiinflamatorio o inhibitorio), donde este último tiene un papel protumoral importante, debido a la participación en la inmunosupresión y angiogénesis tumoral.⁶⁻⁷ La creación de inhibidores de CSF-1R (factor estimulante de colonias de granulocitos por tanto de los macrófagos) se ha propuesto en los últimos años, ya que genera una actividad antiinflamatoria, inhibiendo la angiogénesis y el crecimiento tumoral.³ Dentro de este tratamiento, se encuentra los fármacos emactuzumab y el pexidartinib.⁶⁻⁷

Lo importante dentro de las diferentes estrategias terapéuticas es no afectar a las células sanas que no hayan sido afectadas por el TME, ni a su metástasis, por lo tanto, la terapia farmacológica debe ser dirigida de forma específica a receptores, proteínas, moléculas de señalización, y al ADN y ARN de las células neoplásicas, para poder conservar las células sanas y mejorar la calidad de vida del paciente.⁶⁻⁷

Los últimos tratamientos antineoplásicos van dirigidos hacia la inmunoterapia positiva, cambiando el TME y evitando así que,

nuestro Sistema Inmune, promueva el desarrollo del tumor (protumoral) y su diseminación hacia las demás células (metástasis).⁶⁻⁷ El tratamiento farmacológico más recientemente descubierto y/o desarrollado son los anticuerpos monoclonales humanizados que, van dirigidos para todo tipo de neoplasias, y por lo tanto, buscan desarrollar un anticuerpo en contra de los antígenos tumorales específicos para así mismo destruir la célula tumoral. El éxito de la terapia contra el cáncer en un futuro es atacar de forma específica sin afectar el tejido sano y evitar los tratamientos que afectan de forma general.⁶⁻⁷

CONCLUSIÓN

Aunque el TME genera un ambiente protumorigénico, principalmente con la ayuda de las células y moléculas implicadas en el Sistema Inmune y del tejido afectado, que lo ayuda a crecer e invadir el cuerpo del paciente, existen las posibilidades de impedir que progrese ese crecimiento con los avances terapéuticos que se han investigado, gracias al estudio que se le ha hecho al TME para buscar los blancos farmacológicos que impidan el crecimiento y desarrollo del tumor.^{3,4}

Es fundamental seguir con el estudio exhaustivo del TME, que es la fuente principal del tumor para su desarrollo y/o crecimiento, ya que se requiere de una mejor comprensión y análisis de los mecanismos fisiopatológicos de los tumores, en especial, de los malignos, causantes del cáncer, que es de alta frecuencia e incidencia en el mundo, como la investigación de otros blancos farmacológicos, o bien, de la innovación de los que ya están descubiertos y desarrollados inicialmente, para enfocar el tratamiento en el tumor, y no en las células sanas del paciente.^{3,4}

REFERENCIAS

1. Diccionario del Instituto Nacional del Cáncer. Tumor [Internet]. Estados Unidos: NIH; 2020. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/tumor>
2. Diccionario del Instituto Nacional del Cáncer. Microambiente Tumoral [Internet]. Estados Unidos: NIH; 2020. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/microambiente-tumoral>
3. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med*. 2013; 19(11):1423-1437. DOI: 10.1038/nm.3394
4. Wang M, et al. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. *J. Cancer*. 2017; 8(5):761-773. DOI: 10.7150/jca.17648
5. Lagunas M, Valle A, Soto I. Ciclo celular: mecanismos de regulación. *Vertientes: Revista especializada en Ciencias de la Salud*. 2014; 17(2):98-107.
6. Principles of cancer immunotherapy. UpToDate. 2020. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/principles-of-cancer-immunotherapy?search=microambiente%20>

- tumoral&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
7. Ludford K, Cohen R, Svrcek M, et al. Pathological Tumor Response Following Immune Checkpoint Blockade for Deficient Mismatch Repair Advanced Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2021; 113(2):208-211. DOI: 10.1093/jnci/djaa052.
 8. Sosa M, Bragado P, Aguirre-Ghiso JA. Mechanisms of disseminated cancer cell dormancy: an awakening field. *Nat Rev Cancer.* 2014; 14: 611-622. DOI: 10.1038/nrc3793
 9. Neophytou CM, Kyriakou TH, Papageorgis P. Mechanisms of Metastatic Tumor Dormancy and Implications for Cancer Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(24):6158. DOI: 10.3390/ijms20246158
 10. Tian W, Liu S, Li B. Potential Role of Exosomes in Cancer Metastasis. *Biomed Res Int.* 2019. 2019:4649705. DOI: 10.1155/2019/4649705
 11. Noguera R, Burgos R, Merino L. Una visión integral del cáncer (I). Microambiente tumoral: estudio, clasificación y reprogramación. *Rev Esp Patol.* 2019. DOI: 10.1016/j.patol.2018.11.003
 12. de León J, Pareja A. Inmunología del cáncer I: bases moleculares y celulares de la respuesta inmune antitumoral. *Horiz Med.* 2018; 18 (3):80-89. DOI: 10.24265/horizmed.2018.v18n3.11
 13. de León J, Pareja A. Inmunología del cáncer II: bases moleculares y celulares de la carcinogénesis. *Horiz Med.* 2019; 19 (2):84-92. DOI: 10.24265/horizmed.2019.v19n2.11