

Las reglas de vialidad de las células

The traffic rules of the cells

Paulo Ignacio León Sánchez, Lorena Martínez-Alcantar y Jesús Campos García

Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Morelia, Mich., México.

Contacto: jesus.campos@umich.mx

Resumen. El movimiento es un aspecto fundamental de la vida. Las células al ser la unidad funcional de los organismos vivos, poseen la habilidad de moverse. Este movimiento celular, conocido como locomoción celular, se observa tanto en organismo unicelulares como en multicelulares. La locomoción celular, no sólo es esencial para la supervivencia individual de las células, sino que también es crítico para el funcionamiento coordinado de organismos completos. La migración es un tipo específico de locomoción celular que ocurre en un contexto biológico determinado, generalmente dirigido hacia un objetivo o guiado por señales específicas hacia un blanco específico. En los humanos, la migración celular es un proceso natural y crucial durante la organogénesis y el desarrollo embrionario, desempeña un papel en la respuesta de reparación tisular, tanto en la cicatrización de heridas como en la angiogénesis. El funcionamiento del sistema inmunológico depende en gran medida de la migración celular. En el cáncer, este mecanismo natural se descontrola. Las células tumorales adquieren la capacidad de migrar, pero en lugar de hacerlo para cumplir funciones normales, lo hacen de manera desordenada e invasiva (proceso conocido como metástasis). Mientras que la migración celular es un proceso vital para la vida, su desregulación es un arma que utilizan las células tumorales para desplazarse sin control y colonizar nuevos tejidos sanos.

Palabras clave: Migración celular, Quimiotaxis, Citoesqueleto.

Abstract. Movement is essential for life. Cells, as the fundamental units of living organisms possess the ability to move. This cellular movement, known as cellular locomotion, is observed in both unicellular and multicellular organisms. Cellular locomotion, is not only crucial for individual survival of cells but it is also necessary for the coordinated functioning of entire organisms. Migration is a specific type of cellular locomotion that occurs in a given biological context, typically directed towards a target or guided by specific signals to a particular destination. In humans, cell migration is a natural and a vital process during organogenesis and embryonic development. It plays a key role in tissue repair responses, including wound healing and angiogenesis. The functioning of the immune system heavily relies on cell migration. In cancer, however, this natural mechanism becomes deregulated. Tumor cells acquire the ability to migrate, but instead of doing so to fulfill normal functions, they move in a disordered and invasive manner (process known as metastasis). While cell migration is a vital process for life, its disruption becomes a double-edged sword that tumor cells exploit to move uncontrollably and colonize healthy tissue.

Keywords: Cellular migration, Chemotaxis, Cytoskeleton.

Migración celular

Generalmente cuando pensamos en las células, las visualizamos en un estado inmóvil y perpetuo, pero los mecanismos de su movimiento son complejos e indispensables para mantener la estabilidad de los tejidos. Dentro de los distintos mecanismos que utilizan las células para emprender su viaje, están, el tomar distintas formas celulares para facilitar su migración. Además, el movimiento de estas no es aleatorio. Desde que deciden emprender su trayecto, las células están seguras a donde deben de llegar y cuál es el motivo de su translocación, por lo tanto, es un proceso dirigido (Shellard & Mayor, 2021).

La migración celular, el proceso mediante el cual las células se desplazan de un lugar a otro, es crucial para el desarrollo adecuado y la supervivencia de los organismos a lo largo de su vida. La migración comienza cuando una célula responde a una señal química que la instruye a “polarizarse”, lo que implica la formación de protuberancias o protrusiones en un extremo de la célula que se adhieren al sustrato del microambiente mediante compuestos adhesivos secretados (Wang, *et. al.*, 2022). En paralelo, la parte opuesta (parte trasera) de la célula se fija al sustrato para proporcionar anclaje. Tras estas adhesiones iniciales, la célula se impulsa hacia su destino mediante una serie de contracciones generadas por estructuras internas del citoesqueleto (estructura interna de las células que actúa como su “esqueleto” y “sistema de

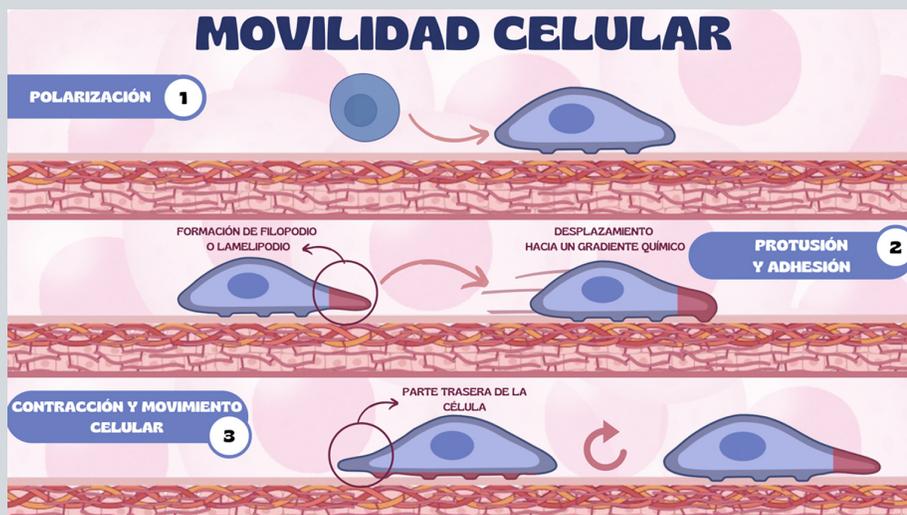


Figura 1. Migración celular. 1) La célula alarga y encoge el citoesqueleto durante la polarización. 2) Durante la protusión y adhesión, la célula explora el ambiente a través de la formación de filopodios y/o lamelipodios para adherir el citoesqueleto a la matriz extracelular. 3) La célula contrae la parte opuesta al borde frontal para realizar la locomoción. (Elaborado con Canva y Biorender)

movimiento”) [Seetharam & Etienne-Mandeville, 2020]. Una vez que las protrusiones avanzan, las adhesiones en la región trasera se liberan, permitiendo que la célula continúe su desplazamiento. Este ciclo de protrusión, adhesión, contracción y retracción se repite continuamente hasta que la célula alcanza su destino final (Figura 1) [Wang, *et. al.*, 2022].

El citoesqueleto: el “vehículo” que mueve a las células

La célula eucariota está formada por distintas estructuras que le otorgan la capacidad de ser una máquina increíble; sin embargo, sin la presencia de un “chasis”, o en este caso, un esqueleto, esta no tendría la capacidad de sobrevivir [Roussos, *et. al.*, 2011]. El citoesqueleto es una estructura inamovible, que puede cambiar de forma para otorgarle a la célula la capacidad de moverse y establecerse en determinados lugares del cuerpo.

La construcción del citoesqueleto está constituida por proteínas como la actina, la cual se encuentra formando filamentos. Estos filamentos pueden alargarse (polimerizarse) y encogerse (despolimerizarse), modificando el citoesqueleto según las necesidades de la célula. El citoesqueleto, como un automóvil, “explora” los espacios que tiene para avanzar y desplazarse por los tejidos (Ananthakrishnan & Elricher, 2007; SenGupta, *et. al.*, 2021).

Llamamos protrusión a la formación de proyecciones del citoesqueleto, que toman el papel de llantas durante los movimientos celulares, la forma de estas estructuras depende de cómo se organiza la red de actina [Roussos, *et. al.*, 2011]. Los dos tipos más estudiados de protrusiones son los lamelipodios y los filopodios. Los **lamelipodios** son protuberancias de las células en forma de láminas, con una red de filamentos de actina cortos y delgados. Los **filopodios** son extensiones en forma de aguja que les permiten explorar su entorno,

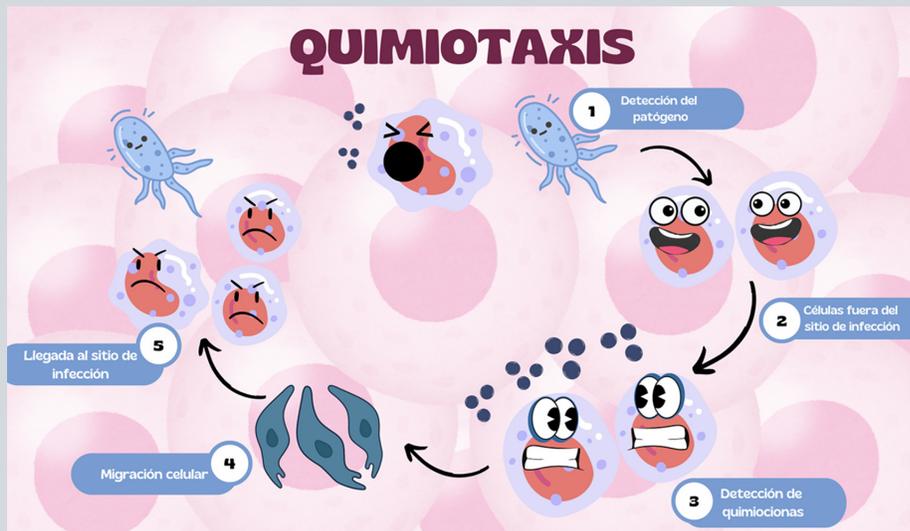


Figura 2. Quimiotaxis. 1) Las células del sistema inmunológico detectan un patógeno durante un evento infeccioso comenzando con la secreción de quimiocinas. 2) Células del sistema inmunológico se encuentran fuera del sitio de infección. 3) Las células detectan cambios en el gradiente químico. 4) Las células comienzan su migración en dirección al gradiente químico. 5) Las células llegan al sitio de infección y atacan al patógeno. (Elaborado con Canva y Biorender).

adherirse a una superficie y “arrastrar” a la célula hacia un nuevo destino (Figura 1) [Wang, *et. al.*, 2022].

Y ¿Cómo saben las células a dónde ir?

Se conoce ampliamente que las células son capaces de detectar la presencia y concentraciones de moléculas en el ambiente. Si bien este no es el único motivo de las células para aventurarse por los tejidos, si es un factor importante relacionado a la migración de células.

Durante el proceso de **quimiotaxis**, las células responden a “señales químicas” que indican la necesidad de su presencia en un lugar específico. Un ejemplo claro de este fenómeno es la migración y el reclutamiento de células del sistema inmunológico (neutrófilos y macrófagos) hacia zonas donde deben eliminar agentes infecciosos, como bacterias.

Cuando se detecta la presencia de bacterias en una región del cuerpo, se genera una señal de estrés que desencadena la producción y liberación de proteínas asociadas a la inflamación. Estas proteínas aumentan su concentración en el área afectada y actúan como una señal de

auxilio. Estas señales químicas, denominadas **quimiocinas**, son secretadas en este contexto principalmente por células del sistema inmunológico, aunque la mayoría de las células del cuerpo son capaces de producirlas y detectarlas. Entre las quimiocinas que están directamente involucradas en la regulación y promoción de este proceso se encuentran la interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (Figura 2) [Roussos, 2011].

Además de la quimiotaxis existen otros procesos encargados de promover la migración de células, relacionados a condiciones en particular que suceden en el cuerpo, por ejemplo, haptotaxis (migración celular hacia un gradiente proteico de una matriz extracelular inmovilizada), electrotaxis (movimiento celular bajo la influencia de una corriente eléctrica) y durotaxis (tendencia de las células individuales a seguir los gradientes de rigidez) [Shellard & Mayor, 2021].

La brigada de reparación de heridas: ¡Células al rescate!

La migración celular desempeña un papel esencial no solo en la eliminación de patógenos, sino también en la reparación de heridas,

donde facilita la regeneración de tejidos dañados mediante una serie de procesos altamente coordinados. Cuando ocurre una herida, las células dañadas liberan señales que atraen células del sistema inmunológico al sitio de la lesión.

Células como los **neutrófilos** y **macrófagos** se encargan de emitir la señal de auxilio secretando sustancias conocidas como quimiocinas, tales como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), la interleucina 8 (IL-8) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF). Estas quimiocinas modulan células que tienen funciones estructurales como los **fibroblastos**, permitiendo que migren al área de la herida y comenzar a producir los factores EGF y PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), estimulando así, la producción de **colágeno** y **otros componentes de la matriz extracelular (MEC)** (red tridimensional de proteínas y polisacáridos que rodea a las células y los tejidos) [Jiang, et. al., 2013].

Otras células capaces de detectar los cambios en el gradiente químico y emprender un viaje al sitio de herida con la misión de repararlo, son las **células endoteliales**, cuya función

es la de crear nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), que permitirán restaurar la oxigenación y el suministro de nutrientes. Además, existen **células madres** almacenadas en distintos reservorios del cuerpo, que tienen una gran capacidad de proliferar y de renovarse a sí mismas, además de la capacidad de diferenciarse en células especializadas de distintos tipos de tejidos (Jiang, et. al., 2013) (Figura 3). Este trabajo en equipo y la cooperación para atender a las señales de auxilio ¡Nos da la perfecta brigada de reparación celular!

La construcción de órganos y la migración celular

Durante la formación de un nuevo organismo, el embrión pasa por distintas etapas, cada una más grande que la otra y dividiéndose sin parar. Pero ¿Cómo de un conjunto de células surge un individuo completo?

La organogénesis es el proceso por medio de cual se forman los órganos del cuerpo, esta ocurre principalmente en la etapa temprana del desarrollo embrionario. En el crecimiento de un embrión, al principio sólo habrá células, sin aún tener forma y función aparente. Estas

células son conocidas como **“células madre embrionarias”**, las cuales se organizan, dividen y diferencian para construir las estructuras que nos dan vida como el corazón, los pulmones, el cerebro, los riñones, entre otros (Friedl & Gilmour, 2007).

Durante el desarrollo del embrión, estas se localizan en zonas específicas del cigoto que les otorgan un destino predeterminado, pero, son capaces de viajar y cambiar según las señales establecidas por el organismo. Similar a los procesos de reparación, las células madre embrionarias son capaces de atender el llamado de moléculas quimiotácticas y moverse (Friedl & Gilmour, 2007). La migración celular es esencial para establecer la arquitectura tridimensional de los tejidos y garantizar que las células especializadas lleguen a los lugares adecuados para formar órganos funcionales. Las células madre embrionarias migran desde sus nichos originales hacia las ubicaciones específicas donde formaran parte de órgano en desarrollo.

Durante la organogénesis, las células deben moverse de manera precisa, ni demasiado rápido ni demasiado lento, para garantizar que los órganos se formen correctamente y a tiempo.

Cada órgano en desarrollo sigue un calendario biológico preciso, ya que, si las células migran demasiado rápido, podrían llegar a su destino antes de que el entorno esté listo para recibir las, lo que comprometería la integración con otras estructuras. Por el contrario, si las células migran demasiado lento, pueden retrasar la formación del órgano lo que podría afectar el desarrollo del embrión.

Las quimiocinas como promotoras de la metástasis

Si bien las quimiocinas están encargadas del tránsito de las células en los distintos eventos migratorios ¿Qué sucede cuando se malinterpretan?

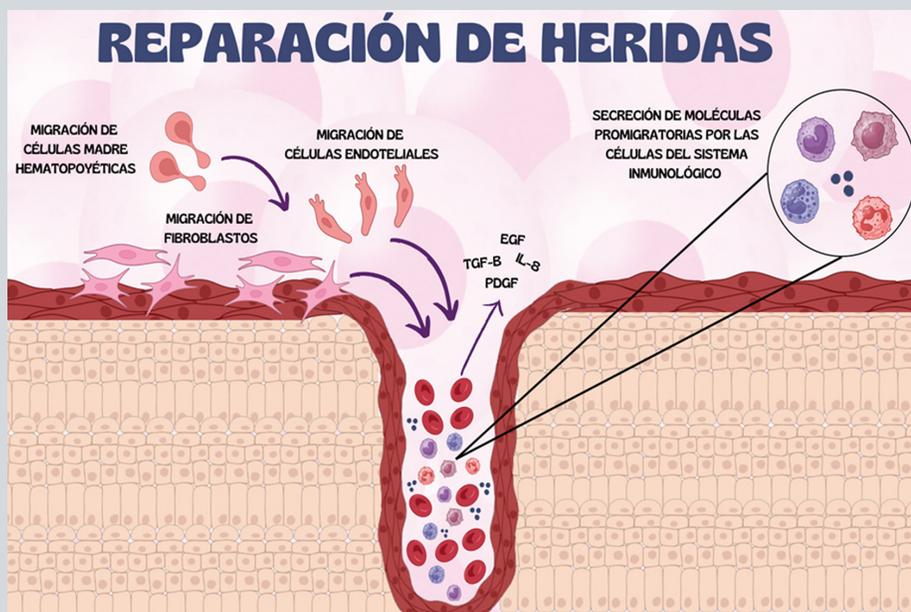


Figura 3. Reparación de heridas. Durante la ocurrencia de heridas, las células del sistema inmunológico se desplazan al sitio de herida y secretan quimiocinas, estas son reclutadas por células como los fibroblastos, células endoteliales y células madre hematopoyéticas para la reparación de tejidos dañados. (Elaborado con Canva y Biorender)

Estas moléculas no son mensajes exclusivos durante la respuesta inmunológica o en la reparación de tejidos, lo que puede causar que receptores no deseados reciban dicho mensaje. Un ejemplo preocupante de esto son las células cancerosas (Ananthakrishnan & Elricher, 2007; Jiang, *et. al.*, 2013).

El cáncer es un trastorno donde las células comienzan a crecer de forma desmedida y a dividirse sin control, lo que trae como consecuencia la desregulación de distintos mecanismos en el cuerpo para mantener la estabilidad o la homeostasis (Ananthakrishnan & Elricher, 2007; Jiang, *et. al.*, 2013).

Las células malignas “escuchan” señales que no están destinadas hacia ellas, lo que les da la posibilidad de mudarse hacia otros tejidos o de crear vasos sanguíneos propios para recibir nutrientes de forma directa (Wang, *et. al.*, 2022; SenGupta, *et. al.*, 2021).

¿Y eso que tiene que ver con las quimiocinas? Podemos pensar en las células cancerosas como “conductores imprudentes” que no respetan las reglas de tránsito, y como consecuencia, las células del sistema inmunológico terminan contribuyendo a que estas células puedan viajar por el cuerpo, lo que crea la “receta perfecta” para la **metástasis** (la diseminación de las células cancerosas fuera del sitio primario de donde se origina el cáncer), donde las células malignas viajan a otros lugares del cuerpo de forma descontrolada y sin respetar las señales de “tránsito y vialidad”, lo que contribuye a la formación de tumores y por tanto el deterioro de la salud del paciente (Wang, *et. al.*, 2022).

La metástasis del cáncer es uno de los eventos donde la falta de regulación favorece la capacidad de viajar de las células tumorales por los tejidos de manera desmedida, los pacientes que presentan casos como estos, tienden a no responder a procesos quimioterapéuticos (Wang,

et. al., 2022; Ananthakrishnan & Elricher, 2007; Jiang, *et. al.*, 2013).

La migración celular esta intrínsecamente relacionada con la MEC. En el cáncer las células tumorales modifican la MEC para facilitar su migración invasiva. Por ejemplo, secretan enzimas como las metaloproteinasas de matriz (MMPs), que degradan la MEC y abren caminos para la invasión tumoral. En ciertos casos, la quimioterapia puede inducir cambios en el microambiente tumoral (modificando la cantidad y el tipo de quimiocinas) que favorecen la migración celular, como el aumento de MMPs por células asociadas al tumor (SenGupta, *et. al.*, 2021).

Migración celular como blanco terapéutico: Una nueva esperanza

El movimiento de las células es un mecanismo extremadamente complejo pero muy bien definido y guiado. Estas viajan con un propósito y para atender las necesidades de un organismo, o bien, de la misma. Además, los eventos migratorios no son exclusivos de un proceso en particular, si no que, se encuentran altamente relacionados entre sí y funcionan como una red de vialidad altamente estructurada.

Por lo tanto, la gran variedad de procesos relacionados a la migración celular que se encuentran afectados durante enfermedades como el cáncer, representan una oportunidad para ser considerados como excelentes blancos terapéuticos.

En la actualidad, se buscan tratamientos nuevos que sean menos invasivos, más específicos y que produzcan en menor medida efectos secundarios (Padilla-Reygoza, *et. al.*, 2020). Por consecuencia, la exploración de moléculas novedosas producidas por plantas y bacterias han tomado gran importancia en esta área, pues su interacción con estos blancos ha demostrado tener la capacidad de promover los eventos migratorios de la célula que favorecen

la reparación de heridas o bien, inhibirlos en estados patológicos, abriendo una ventana de oportunidad en el estudio de la regeneración de tejidos o de la migración de células malignas en pacientes que padecen de cáncer. El conocimiento creado en la actualidad, nos acerca cada vez más a un futuro donde la guerra contra el cáncer no sea ganada, al menos sea controlada, brindándonos una **nueva esperanza**.

Referencias

- Ananthakrishnan, R., & Ehrlicher, A. (2007). The Forces Behind Cell Movement. *International Journal of Biological Sciences*, 303-317. <https://doi.org/10.7150/ijbs.3.303>
- Friedl, P., & Gilmour, D. (2009). Collective cell migration in morphogenesis, regeneration and cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 10(7), 445-457. <https://doi.org/10.1038/nrm2720>
- Jiang, J., Li, L., He, Y., & Zhao, M. (2013). Collective cell migration: Implications for wound healing and cancer invasion. *Burns & Trauma*, 1(1), 21. <https://doi.org/10.4103/2321-3868.113331>
- Padilla-Raygoza, N., Monroy-Torres, R., Sandoval-Salazar, C., Vera-Becerra, L. E., Patiño-López, M. E., De Lourdes García-Campos, M., Beltrán Campos, V., Del Carmen Ortega Jiménez, M., Del Carmen Delgado-Sandoval, S., Ramírez-Gómez, X. S., Jimenez-García, S. N., & López-Lemus, H. L. (2020). Cancer prevention programmes in Mexico: Are we doing enough? *Ecancermedicalscience*, 14. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.997>
- Roussos, E. T., Condeelis, J. S., & Patsialou, A. (2011). Chemotaxis in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 11(8), 573-587. <https://doi.org/10.1038/nrc3078>
- SenGupta, S., Parent, C. A., & Bear, J. E. (2021). The principles of directed cell migration. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 22(8), 529-547. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00366-6>
- Shellard, A., & Mayor, R. (2020). All Roads Lead to Directional Cell Migration. *Trends in Cell Biology*, 30(11), 852-868. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.08.002>
- Wang, T., Rao, D., Yu, C., Sheng, J., Luo, Y., Xia, L., & Huang, W. (2022). RHO GTPase family in hepatocellular carcinoma. *Experimental Hematology & Oncology*, 11(1), 91. <https://doi.org/10.1186/s40164-022-00344-4>