

¿CÓMO LAS CÉLULAS TUMORALES SE ESCAPAN DE LOS TRATAMIENTOS ANTICÁNCER?

Victoriano Mendieta Carmona
Olivia Téllez Jiménez
victoriano.mendieta@correo.buap.mx

El cáncer es un conjunto de enfermedades que se caracterizan por el crecimiento descontrolado de las células anormales que pueden invadir tejidos circundantes y colonizar otros órganos; un proceso conocido como metástasis (Organización Mundial de la Salud, 2026), el cual es una de las características que hace a los tumores más agresivos, y representa una de las principales causas de mortalidad.

Actualmente, se cuentan con terapias anticáncer como la radioterapia y quimioterapia, que si bien han sido útiles para el tratamiento del cáncer algunas veces no son suficientes para lograr erradicar la enfermedad, esto se debe a que algunos tipos de cáncer desarrollan resistencia. La resistencia a estos tratamientos sigue siendo uno de los principales obstáculos para la eliminación de las células cance-

rosas. Esta resistencia a los tratamientos es la responsable de la mayoría de las muertes asociadas al cáncer. Por esta razón, identificar los mecanismos que promueven la resistencia terapéutica se ha convertido en un objetivo central de la investigación en cáncer. Por ejemplo, algunas células de cáncer incrementan la expulsión de fármacos, otras escapan de la muerte celular, también muchas poseen mecanismos que les ayudan a reparar su material genético, después de que ha sido dañado. También existen poblaciones de células de cáncer que pueden mantenerse dormidas por un tiempo y despertar para desarrollar un tumor nuevo. En conjunto, estos mecanismos explican por qué los tumores pueden persistir, reaparecer o volverse más agresivos, lo que representa un reto para el desarrollo de tratamientos eficaces.

Una estrategia que usan las células tumorales para no ser eliminadas se debe a la expulsión de fármacos

La célula es la unidad básica de la vida, encargada de realizar funciones esenciales como generar energía y dividirse, entre otras. Para mantenerse en equilibrio, necesita intercambiar sustancias con su entorno. Para ello, cuenta con una membrana que la rodea y funciona como una barrera selectiva que regula lo que entra y lo que sale de ella. Sin embargo, muchas moléculas como iones, glucosa y aminoácidos, no pueden atravesar la membrana, por su tamaño o sus características químicas. Para resolver este problema, la célula tiene transportadores, los transportadores son proteínas que actúan como una “puerta exclusiva” que se localizan en la membrana de la célula que ayudan a movilizar sustancias.

En cáncer, este sistema de transporte puede alterarse, ya que algunas células tumorales producen un exceso de ciertos transportadores en su membrana, esto significa que aumenta la cantidad de “puertas” en la célula, como consecuencia estos transportadores expulsan los fármacos antitumorales (sustancias o tratamientos que ayudan a combatir los tumores) hacia el exterior, disminuyendo su permanencia dentro de la célula, lo que reduce la efectividad de la quimioterapia para eliminar las células cancerosas. Este suceso forma parte de unos de los mecanismos de resis-

tencia a múltiples fármacos (MDR, por su siglas en inglés), uno de los principales obstáculos en el tratamiento del cáncer. Entre los transportes más importantes involucrados en este proceso se incluyen a los miembros de la familia ABC, entre estos se incluye la proteína de resistencia a múltiples fármacos 2 (MRP2), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y la glicoproteína P (P-gp), las cuales funcionan como “bombas” que expulsan fármacos fuera de las células cancerosas, lo que contribuye a que estas células sobrevivan incluso a pesar del tratamiento (Brodzicka et al., 2024). En otras palabras, los transportadores funcionan como un sistema de defensa en un castillo: cuando el enemigo lanza rocas para atacar, estos mecanismos actúa como catapultas que las detectan y las expulsa al exterior.

Los transportadores MDR2, BCRP y P-gp se producen en exceso sobre la membrana de las células tumorales, lo que favorece la expulsión de fármacos. MDR2, expulsa a cisplatino, irinotecán y doxorubicina. Por su parte, BCRP expulsa al topotecán, el sunitinib, y el metotrexato. P-gp expulsa a doxorubicina (Modi et al., 2022; Brodzicka et al., 2024). Este mecanismo contribuye a la resistencia del cáncer.

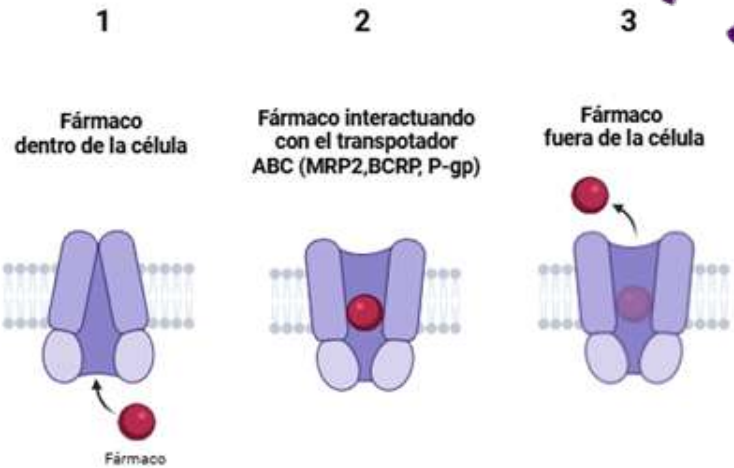


Figura 1. Mecanismo de expulsión de fármacos antitumorales: 1) El fármaco se encuentra dentro de la célula; 2) El fármaco es reconocido por el transportador ABC; 3) El fármaco es expulsado fuera de la célula. Este mecanismo reduce la efectividad de la quimioterapia para eliminar las células cancerosas. Imagen creada en <https://BioRender.com>

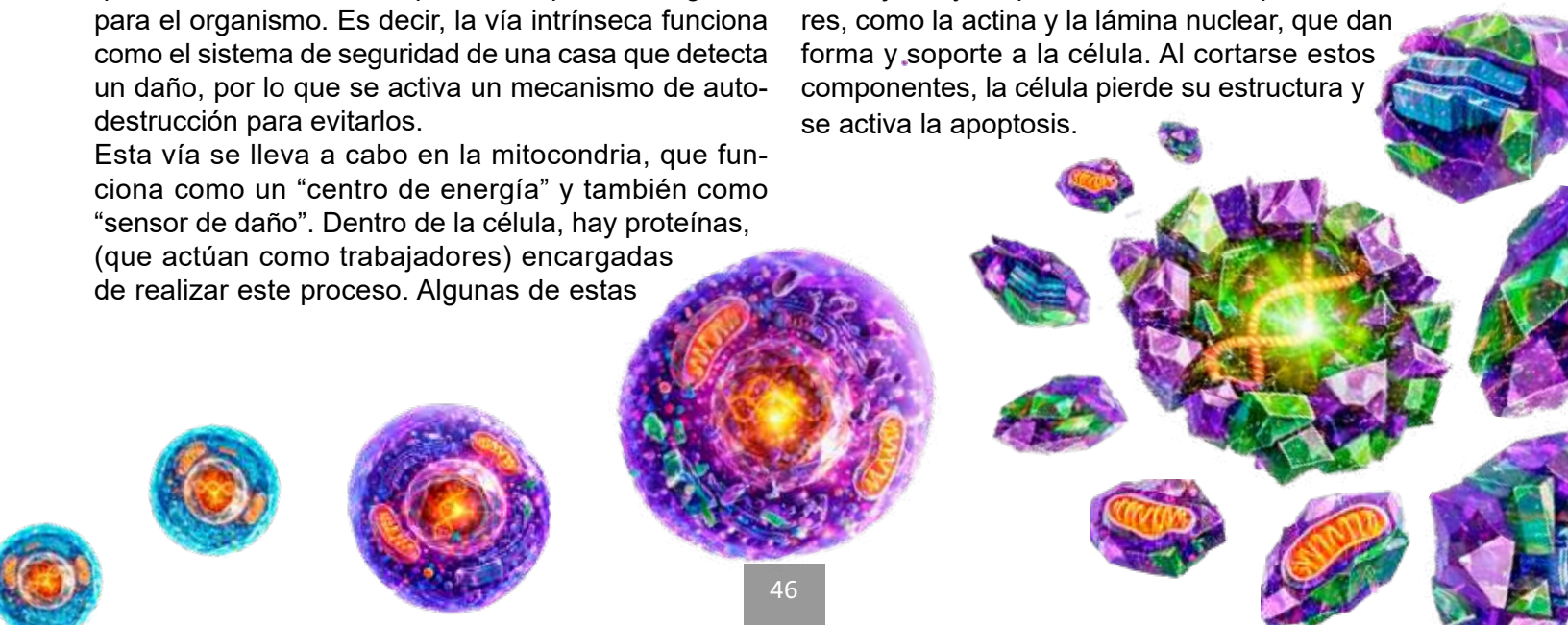
¿Qué mecanismos activan las células tumorales para escapar de la muerte por apoptosis?

La apoptosis es un proceso natural a través del cual las células se autodestruyen de forma ordenada, sin causar daño a las células vecinas. Este proceso ayuda a eliminar las células senescentes (envejecidas) o que presentan una alteración en su ADN para mantener el equilibrio de los tejidos (Mustafa et al., 2024).

La apoptosis puede ocurrir por dos vías: por un lado tenemos a la vía interna (intrínseca) que se activa cuando hay daños internos como alteraciones al ADN, por lo que decide autodestruirse para evitar problemas graves para el organismo. Es decir, la vía intrínseca funciona como el sistema de seguridad de una casa que detecta un daño, por lo que se activa un mecanismo de autodestrucción para evitarlos.

Esta vía se lleva a cabo en la mitocondria, que funciona como un “centro de energía” y también como “sensor de daño”. Dentro de la célula, hay proteínas, (que actúan como trabajadores) encargadas de realizar este proceso. Algunas de estas

proteínas son BCL-2 y AKT, que actúan como “botones de apagado” inhibiendo la apoptosis cuando no hay daños, mientras que otras que actúan como “botones de encendido” como BAX y BAK activan la apoptosis cuando hay daños celulares (Mansoori et al., 2017). Por ejemplo, cuando hay daño en el ADN, se activa p53, una proteína conocida como “el guardián del genoma”, que a su vez activa a BAX y BAK. Estas proteínas activan a la enzima caspasa-9, que funciona como una “tijera” y empieza a cortar componentes celulares, como la actina y la lámina nuclear, que dan forma y soporte a la célula. Al cortarse estos componentes, la célula pierde su estructura y se activa la apoptosis.



Por otro lado, tenemos a la vía externa (extrínseca) que se desencadena cuando la célula recibe señales externas, generalmente del sistema inmunológico (un sistema de células que defienden al organismo) que le indican qué debe morir, como ocurre en la célula infectada por virus. Es decir, la vía extrínseca funciona como trabajadores de protección civil, los cuales detectan si una casa presenta un daño o riesgo, por lo que se ordena su demolición. La vía extrínseca comienza en la superficie celular, donde señales externas activan a los receptores FAS y TNF, que funcionan como “botones de encendido”, que desencadenan la apoptosis. Esta señal activa a la caspasa-8, que a su vez activa las caspasas-3 y -7, que funcionan como “tijeras” y cortan los componentes celulares, activando la apoptosis.

En el cáncer las células logran “evadir” su propio sistema de apagado. Esto ocurre porque, de manera anormal aumentan las proteínas protectoras BCL-2 y AKT, y disminuyen las proteínas de BAX y BAK, lo que evita la apoptosis y permite que las células cancerosas sobrevivan más tiempo (Mansoori et al., 2017). Además, muchas células tumorales tienen dañada la proteína P53, lo que evita que se activen las señales que indican que la célula debe entrar en apoptosis. Como resultado, las células tumorales no son eliminadas, lo que favorece el desarrollo de tumores (Mustafa et al., 2024).

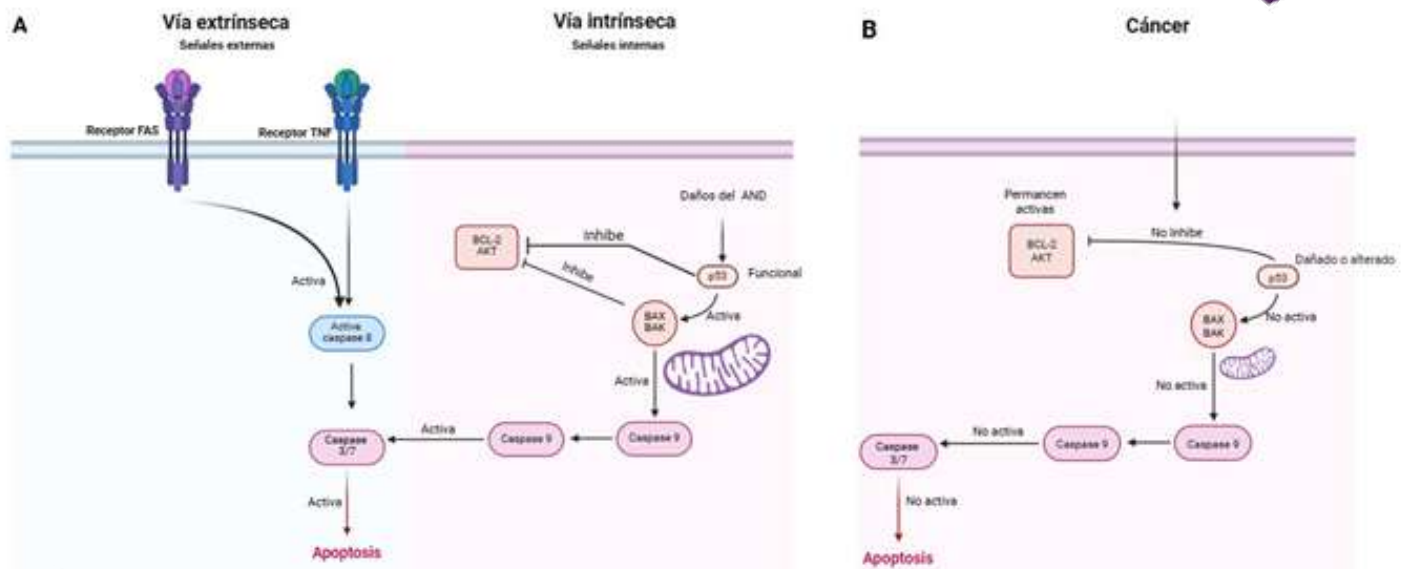


Figura 2. Mecanismos de apoptosis. A) En células sanas o “normales”: La célula recibe señales internas, como el daño al ADN, que activan a p53, BAX y BAK y caspasa-9, promoviendo la apoptosis, mientras que BCL-2 y AKT inhiben el proceso. Las señales externas también activan la apoptosis al estimular los receptores FAS y TNF, lo que conduce a la activación de las caspasas-8, -3 y -7, promoviendo así la apoptosis. B) En cáncer, p53 está dañado, por lo que no se activa BAX y BAK, lo que impide la activación de la caspasa-9 y por tanto la apoptosis. Mientras que, BCL-2 y AKT permanecen elevados lo que favorece la supervivencia celular. Imagen creada en <https://BioRender.com>

Las células de cáncer perfeccionan sus mecanismos para reparar su material genético y así resistir a los tratamientos anticáncer

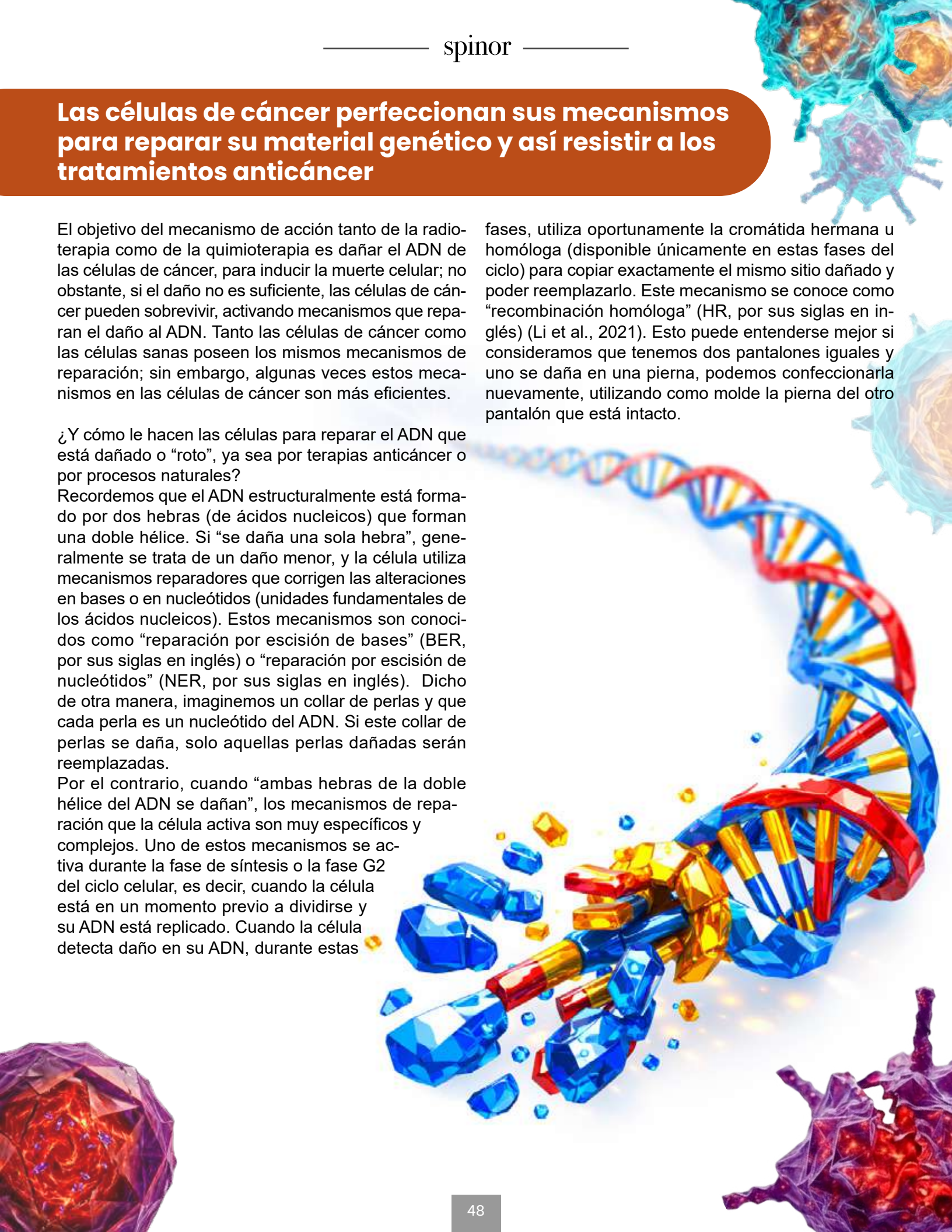
El objetivo del mecanismo de acción tanto de la radioterapia como de la quimioterapia es dañar el ADN de las células de cáncer, para inducir la muerte celular; no obstante, si el daño no es suficiente, las células de cáncer pueden sobrevivir, activando mecanismos que reparan el daño al ADN. Tanto las células de cáncer como las células sanas poseen los mismos mecanismos de reparación; sin embargo, algunas veces estos mecanismos en las células de cáncer son más eficientes.

¿Y cómo le hacen las células para reparar el ADN que está dañado o “roto”, ya sea por terapias anticáncer o por procesos naturales?

Recordemos que el ADN estructuralmente está formado por dos hebras (de ácidos nucleicos) que forman una doble hélice. Si “se daña una sola hebra”, generalmente se trata de un daño menor, y la célula utiliza mecanismos reparadores que corrigen las alteraciones en bases o en nucleótidos (unidades fundamentales de los ácidos nucleicos). Estos mecanismos son conocidos como “reparación por escisión de bases” (BER, por sus siglas en inglés) o “reparación por escisión de nucleótidos” (NER, por sus siglas en inglés). Dicho de otra manera, imaginemos un collar de perlas y que cada perla es un nucleótido del ADN. Si este collar de perlas se daña, solo aquellas perlas dañadas serán reemplazadas.

Por el contrario, cuando “ambas hebras de la doble hélice del ADN se dañan”, los mecanismos de reparación que la célula activa son muy específicos y complejos. Uno de estos mecanismos se activa durante la fase de síntesis o la fase G2 del ciclo celular, es decir, cuando la célula está en un momento previo a dividirse y su ADN está replicado. Cuando la célula detecta daño en su ADN, durante estas

fases, utiliza oportunamente la cromátida hermana u homóloga (disponible únicamente en estas fases del ciclo) para copiar exactamente el mismo sitio dañado y poder reemplazarlo. Este mecanismo se conoce como “recombinación homóloga” (HR, por sus siglas en inglés) (Li et al., 2021). Esto puede entenderse mejor si consideramos que tenemos dos pantalones iguales y uno se daña en una pierna, podemos confeccionarla nuevamente, utilizando como molde la pierna del otro pantalón que está intacto.



Otro mecanismo que se activa cuando ambas hebras del ADN se dañan es la “unión de extremos no homólogos” (NHEJ, por sus siglas en inglés) (Li et al., 2021). A diferencia de la recombinación homóloga, este mecanismo es menos preciso, ya que une los extremos de las dos hebras “rotas”, sin utilizar un molde. Debido a que este mecanismo puede activarse en cualquier fase del ciclo celular, no cuenta con una cromátida hermana o molde; si bien este mecanismo es me-

nos preciso, es más rápido. Por ejemplo, cuando se daña alguna parte de nuestra ropa simplemente la zurcimos uniendo los extremos, sin quedar exactamente igual, pero funcional. Estos mecanismos en las células de cáncer pueden o no ser eficientes. Muchas células de cáncer mueren tras el tratamiento, pero si logran sobrevivir al daño, pueden adquirir mutaciones, o seleccionarse formando una población de células de cáncer resistentes al tratamiento.

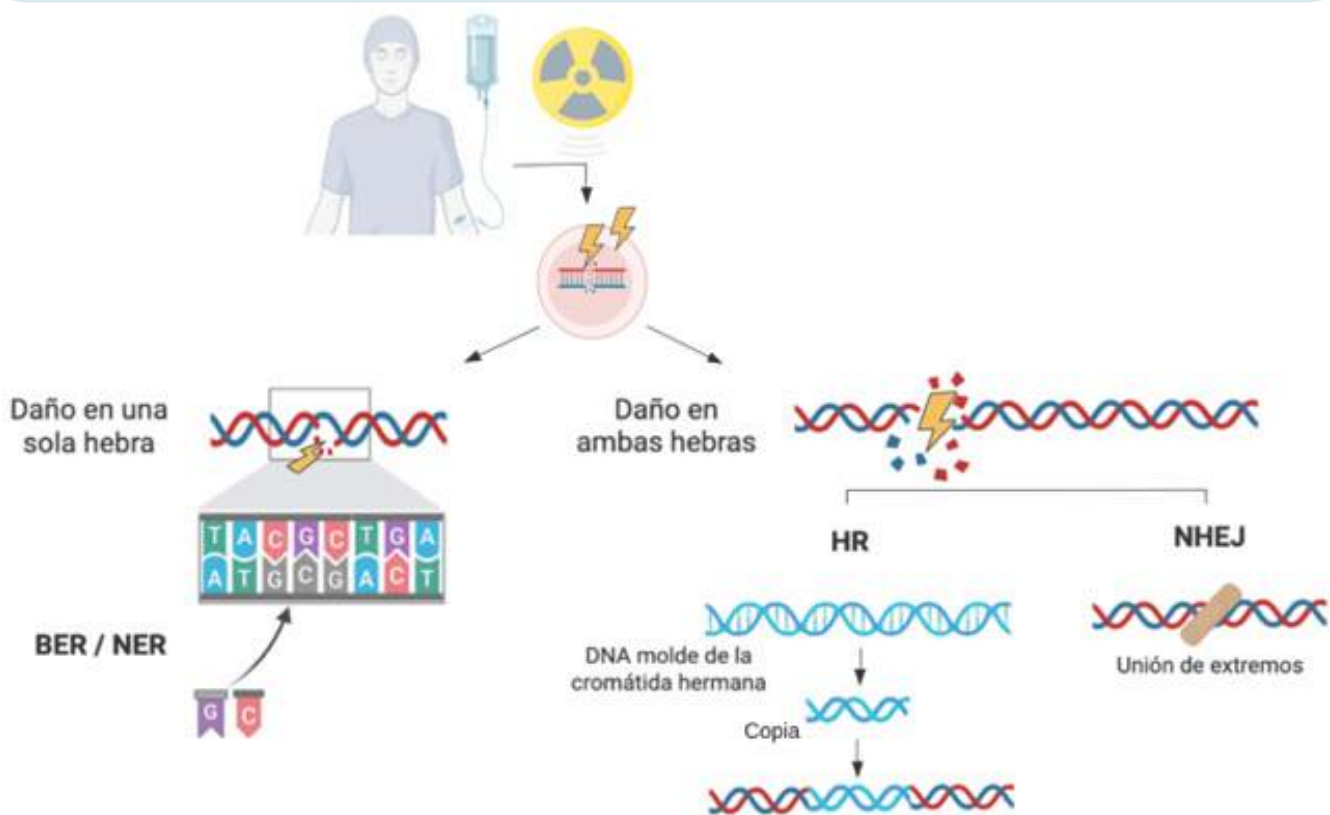


Figura 3. Mecanismos de reparación del daño al ADN que pueden activarse en las células de cáncer. En la terapia anti-cáncer se pretende eliminar a las células de cáncer dañando su ADN. Sin embargo, tanto las células de cáncer como las células sanas poseen mecanismo de reparación del daño al ADN. Algunas veces estos mecanismos son más eficientes en las células cancerosas. Imagen creada en <https://BioRender.com>



Los tumores presentan diferentes tipos de células de cáncer, unas más agresivas que otras.

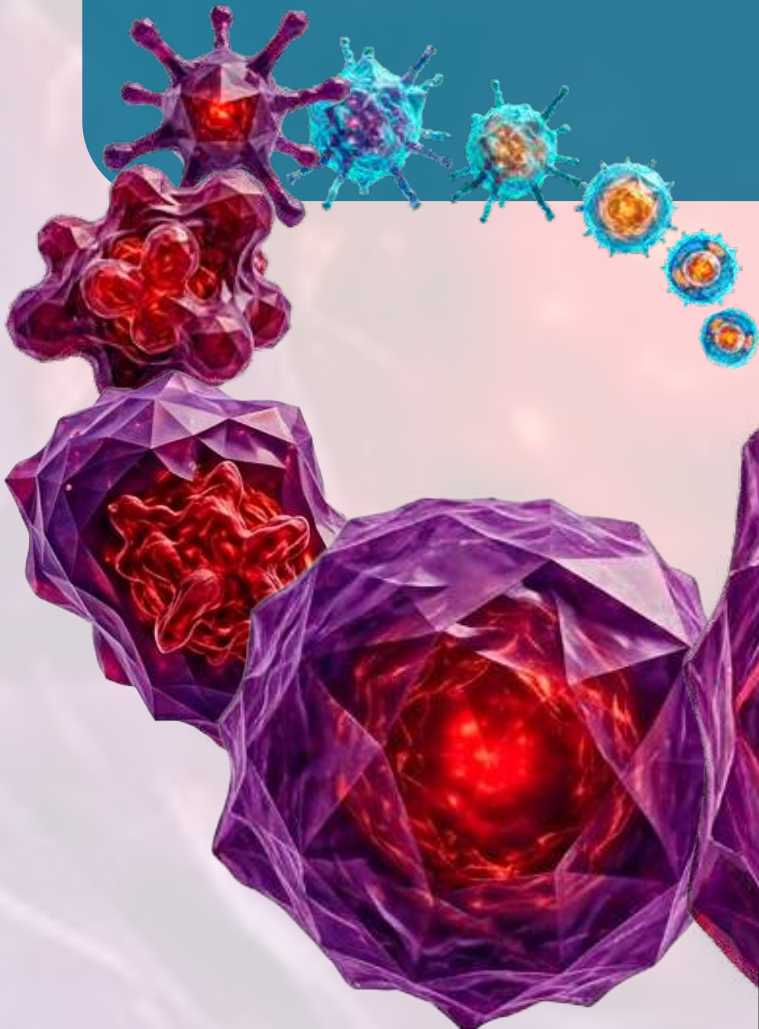
Los tumores están formados por diferentes tipos de células de cáncer, es decir, son heterogéneos, por lo que pueden albergar poblaciones de células con características especiales que les permiten sobrevivir o activar otros mecanismos que contrarresten los efectos de las terapias convencionales contra el cáncer. Dicho de otro modo, los tumores poseen células con jerarquías diferentes, justo como los rangos que tienen los miembros de un ejército.

Se ha identificado una población de células cancerosas denominadas “células troncales de cáncer”, las cuales recibieron este nombre porque presentan características similares a las células troncales del cuerpo, es decir, aquellas que pueden autorrenovarse o dar origen a distintos tipos celulares que forman nuestros tejidos y órganos. Las células troncales cumplen funciones esenciales para la vida durante

el desarrollo embrionario y también en la adultez, donde participan en la regeneración y el mantenimiento de los tejidos (Walcher, 2020).

Se cree que las células troncales de cáncer son las responsables de la recurrencia tumoral y la resistencia a las terapias convencionales contra el cáncer. Ya que se ha visto que posterior a los tratamientos anticáncer esta población celular es capaz de sobrevivir y formar un tumor nuevo. Esta población celular puede sobrevivir debido a que presentan bombas de eflujo que expulsan fármacos, mecanismos eficientes de reparación del daño al ADN y altos niveles de moléculas que las protegen de la muerte celular.

En otras palabras, las células troncales de cáncer funcionan como líderes de un “ejército maligno”, ya que a pesar de que su batallón haya sido eliminado ellas se mantienen resguardadas y organizadas para volver a la contienda con un ejército nuevo. Por esta razón, se ha propuesto que, eliminar a la población de células troncales de cáncer significaría terminar con los tumores de manera definitiva.



Referencias

Brodzicka, A., Galanty, A., & Paško, P. (2024). Modulation of Multidrug Resistance Transporters by Food Components and Dietary Supplements: Implications for Cancer Therapy Efficacy and Safety. *Current issues in molecular biology*, 46(9), 9686–9706. <https://doi.org/10.3390/cimb46090576>

Li, L., Guan, Y., Chen, X., Yang, J., & Cheng, Y. (2021). DNA repair pathways in cancer therapy and resistance. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 629266. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.629266>

Mansoori, B., Mohammadi, A., Davudian, S., Shirjang, S., & Baradaran, B. (2017). The Different Mechanisms of Cancer Drug Resistance: A Brief Review. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 7(3), 339–348. <https://doi.org/10.15171/apb.2017.041>

Modi, A., Roy, D., Sharma, S., Vishnoi, J. R., Pareek, P., Elhence, P., Sharma, P., & Purohit, P. (2022). ABC transporters in breast cancer: their roles in multidrug resistance and beyond. *Journal of drug targeting*, 30(9), 927–947. <https://doi.org/10.1080/1061186X.2022.2091578>

Mustafa, M., Ahmad, R., Tantry, I. Q., Ahmad, W., Siddiqui, S., Alam, M., Abbas, K., Moinuddin, Hassan, M. I., Habib, S., & Islam, S. (2024). Apoptosis: A Comprehensive Overview of Signaling Pathways, Morphological Changes, and Physiological Significance and Therapeutic Implications. *Cells*, 13(22), 1838. <https://doi.org/10.3390/cells13221838>.

Organización Mundial de la Salud. Cáncer. Recuperado el 20 de marzo de 2026, de who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer.

Walcher, L., Kistenmacher, A.-K., Suo, H., Kitte, R., Dluczek, S., Strauß, A., Blaudszun, A.-R., Yevsa, T., Fricke, S., & Kossatz-Boehlert, U. (2020). Cancer stem cells—origins and biomarkers: Perspectives for targeted personalized therapies. *Frontiers in Immunology*, 11, 1280. doi: 10.3389/fphar.2020.629266.

