



Microambiente tumoral: influencia en el tratamiento del cáncer

Tumor microenvironment: Influence on cancer treatment.

Microambiente tumoral: influência no tratamento do câncer.

 <https://doi.org/10.35954/SM2025.44.1.3.e401>

Pablo Cabral ^a  <https://orcid.org/0000-0001-7344-2027>

Ximena Aida Camacho Damata ^b  <https://orcid.org/0000-0002-0755-3834>

(a,b) Universidad de la República, Facultad de Ciencias, Centro de Investigaciones Nucleares, Departamento de Radiofarmacia. Montevideo, Uruguay.

Cómo citar este artículo / Citation this article / Como citar este artigo

Cabral P, Camacho Damata XA. Microambiente tumoral: influencia en el tratamiento del cáncer.

Salud Mil [Internet]. 10 de marzo de 2025 [citado DD de MM de AAAA]; 44(1):e401.

Disponible en: <https://revistasaludmilitar.uy/ojs/index.php/Rsm/article/view/445>. DOI: 10.35954/SM2025.44.1.3.e401

RESUMEN

La presente revisión aborda el microambiente tumoral como un objetivo terapéutico en el tratamiento del cáncer. Discutimos tanto su composición como su influencia en la progresión y resistencia tumoral; así como también distintas estrategias terapéuticas dirigidas a su modulación. Comprender las intrincadas interacciones dentro del microambiente tumoral no solo es fundamental para entender la biología del cáncer, sino que también es clave para el futuro de las terapias oncológicas, ofreciendo una nueva esperanza en la lucha contra esta enfermedad devastadora.

PALABRAS CLAVE: Citocinas; Microambiente Tumoral; Neoplasias; Quimiocinas.

ABSTRACT

The present review addresses the tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer treatment. We discuss both its composition and its influence on tumor progression and resistance, as well as different therapeutic strategies aimed at its modulation. Understanding the intricate interactions within the tumor microenvironment is not only fundamental to understanding cancer biology, but also key to the future of cancer therapies, offering new hope in the fight against this devastating disease.

KEYWORDS: Cytokines; Tumor Microenvironment; Neoplasms; Chemokines.

Recibido para evaluación: diciembre 2024.

Aceptado para publicación: diciembre 2024.

Correspondencia: Facultad de Ciencias. Mataojo 2055, C.P. 11400. Tel.: (+598) 099472572. Montevideo, Uruguay.

E-mail de contacto: pcabral@cin.edu.uy





RESUMO

Esta revisão aborda o microambiente tumoral como um alvo terapêutico no tratamento do câncer. Discutimos sua composição e sua influência na progressão e resistência do tumor, bem como as diferentes estratégias terapêuticas que visam à sua modulação. A compreensão das intrincadas interações no microambiente tumoral não é apenas fundamental para entender a biologia do câncer, mas também é essencial para o futuro das terapias contra o câncer, oferecendo novas esperanças na luta contra essa doença devastadora.

PALAVRAS-CHAVE: Citocinas; Microambiente Tumoral; Neoplasias; Quimiocinas.

INTRODUCCIÓN

El microambiente tumoral (TME) es una red compleja y dinámica que interactúa con las células cancerosas, contribuyendo de manera significativa a la progresión tumoral, resistencia a tratamientos y éxito terapéutico (1-3).

Está constituido por una variedad de componentes celulares y no celulares, como células inmunes, fibroblastos, vasos sanguíneos, linfáticos y la matriz extracelular (ECM); que interactúan con las células cancerosas para promover la supervivencia del tumor y la evasión inmunitaria (3-5).

Las características del microambiente tumoral, como la hipoxia, la inflamación crónica y la inmunosupresión, forman una red compleja que afecta el desarrollo del tumor. Además, las interacciones metabólicas en el microambiente tumoral proporcionan energía y metabolitos necesarios para el crecimiento tumoral, lo que impacta en las estrategias terapéuticas (1,6).

Se abordará la composición del microambiente tumoral, su influencia en la progresión y resistencia tumoral, y las estrategias terapéuticas dirigidas a su modulación. Además, se incluirá un esquema gráfico que represente las interacciones clave dentro del TME.

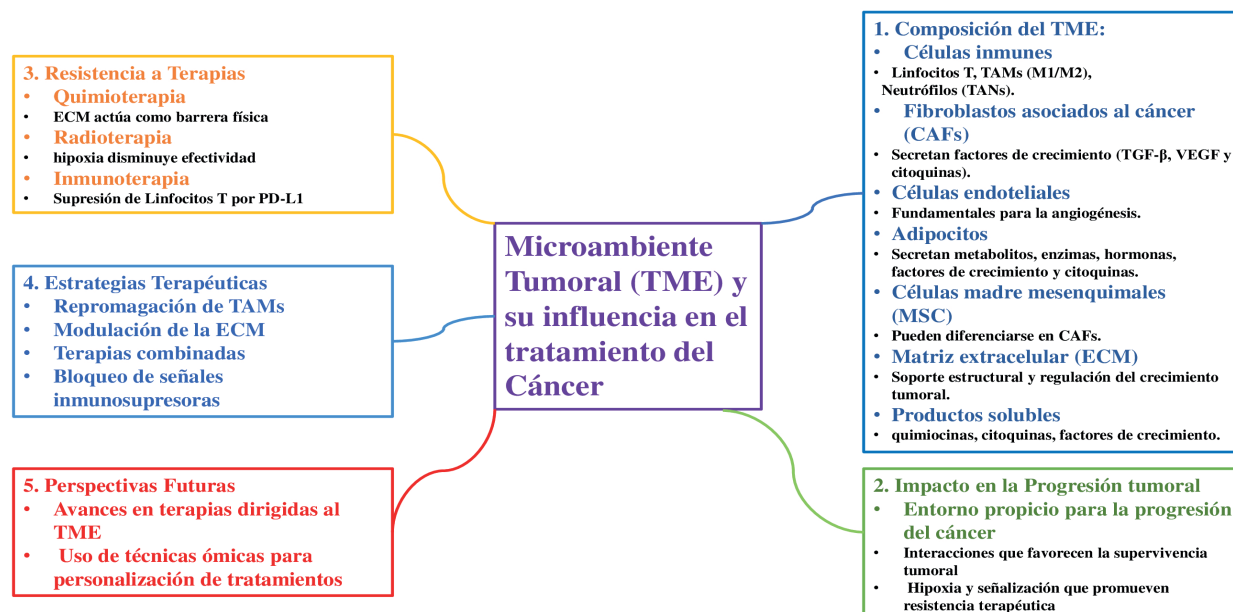


Figura 1. Metodología esquemática de la revisión.

A. Composición del microambiente tumoral

Los principales componentes del microambiente tumoral (TME) incluyen:

1. Células no cancerosas:

I. Células inmunes: incluyen células inmunes adaptativas e innatas como linfocitos T, macrófagos asociados al tumor (TAMs) y neutrófilos asociados al tumor (TANs); las cuales juegan un papel crucial al alterar su microambiente mediante la secreción de diversos factores que afectan la supervivencia y desarrollo tumoral (7,8).

Los TAMs, en particular, desempeñan roles duales que pueden ser pro-tumorales (M2) o anti-tumorales (M1), dependiendo de las señales presentes en el TME (9).

Los linfocitos T reguladores (Tregs) también suprimen las respuestas inmunes efectivas contra las células tumorales, promoviendo la tolerancia inmunológica (10).

II. Fibroblastos asociados al cáncer (CAFs): los CAFs son un componente importante del estroma tumoral y desempeñan un papel fundamental en la remodelación de la matriz extracelular. Secretan factores de crecimiento como TGF- β , VEGF y citoquinas inflamatorias que favorecen la proliferación tumoral y la angiogénesis (11,12).

Además, estos fibroblastos crean barreras mecánicas que dificultan la penetración de fármacos en el tumor (13,14).

III. Células endoteliales (CE): las CE son fundamentales para la angiogénesis, la formación de nuevos vasos sanguíneos, que suministran oxígeno y nutrientes a los tumores.

La angiogénesis es mediada por VEGF, secretado por células tumorales y TAMs, creando vasos sanguíneos anormales que suministran nutrientes al tumor, pero también contribuyen a la hipoxia (15,16).

Los vasos linfáticos también facilitan la diseminación metastásica (17).

IV. Adipocitos: contribuyen a la progresión tumoral secretando metabolitos, enzimas, hormonas, factores de crecimiento y citoquinas que promueven la progresión tumoral, la metástasis y la quimiorresistencia.

V. Células madre mesenquimales (MSC): pueden diferenciarse en CAFs, promoviendo la progresión del cáncer y la inmunosupresión.

2. Componentes no celulares:

I. Matriz extracelular (ECM): la ECM actúa como una red de soporte estructural que también regula la disponibilidad de factores de crecimiento y facilita la migración celular. Cambios en la composición de la ECM, como el aumento en colágeno y fibronectina, contribuyen a la rigidez del tejido y favorecen la metástasis (18,19).

II. Productos solubles: como quimiocinas, citoquinas, factores de crecimiento y vesículas extracelulares.

Estos componentes interactúan dinámicamente con las células tumorales, afectando su comportamiento y respuesta a las terapias.

B. Impacto en la progresión tumoral

El microambiente tumoral crea un entorno propicio para la progresión del cáncer. Las células tumorales secretan citoquinas como IL-6 e IL-10 que modulan la actividad de los TAMs hacia un fenotipo pro-tumoral. Además, la hipoxia inducida por una angiogénesis deficiente activa el factor inducible por hipoxia (HIF-1 α), lo que promueve la transcripción de genes relacionados con la resistencia terapéutica y la metástasis (6,20,21).

C. Resistencia a terapias

El TME está estrechamente relacionado con la resistencia a tratamientos oncológicos.

1. Quimioterapia: la ECM actúa como barrera física, dificultando la penetración de los fármacos (22).

Además, las células tumorales pueden desarrollar resistencias mediadas por exosomas que contienen proteínas de resistencia a múltiples fármacos (MDR) (23).

2. Radioterapia: la hipoxia tumoral disminuye la eficacia de la radioterapia, ya que reduce la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), cruciales para inducir daño al ADN tumoral (24,25).

3. Inmunoterapia: la expresión de PD-L1 por parte de las células tumorales y TAMs inhibe la activación de linfocitos T (26).

Además, los Tregs y el metabolismo alterado del tumor (como el aumento en el consumo de glucosa) crean un entorno inmunosupresor que favorece la progresión y metástasis tumoral (27).

D. Estrategias terapéuticas

- Reprogramación de TAMs: transformar TAMs del fenotipo M2 al M1 mediante inhibidores de CSF-1R o citoquinas como IFN- γ (28).

- Modulación de la ECM: enzimas como hialuronidasas reducen la rigidez de la ECM, mejorando la penetración de los fármacos (29).

- Terapias combinadas: integrar inhibidores de checkpoint inmunitarios (anti-PD-1/PD-L1) con agentes antiangiogénicos ha mostrado eficacia al superar las barreras inmunosupresoras (30).

- Bloqueo de factores inmunosupresores: inhibidores de TGF- β y GDF-15 están en desarrollo para neutralizar las señales pro-tumorales dentro del TME (31,32).

En la figura 2 se observan los componentes celulares del TME (TAMs, Tregs, CAFs y células endoteliales), sus interacciones claves (señalización VEGF, IL-10, TGF- β) y las barreras físicas y químicas (ECM, hipoxia).

E. Perspectivas futuras

La comprensión del TME está avanzando rápidamente, impulsando el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Las terapias dirigidas al TME tienen el potencial de transformar el manejo clínico del cáncer, particularmente en tumores resistentes. Además, las técnicas ómicas, como la proteómica y la transcriptómica, están permitiendo una caracterización más precisa del TME, facilitando el diseño de terapias personalizadas (33,34).

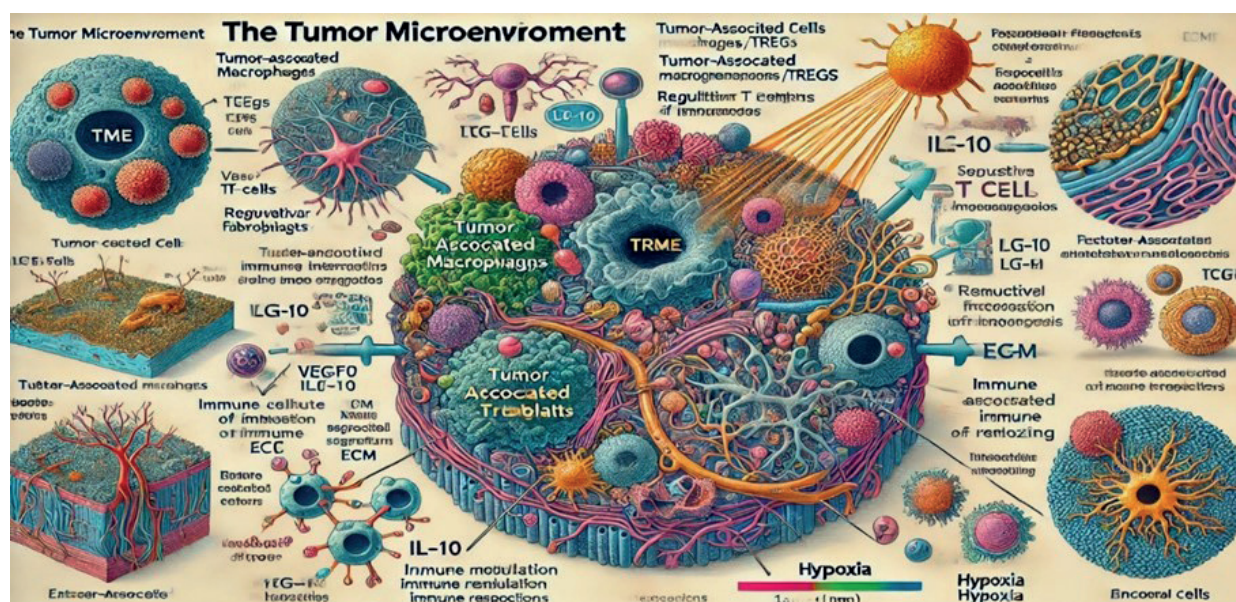


Figura 2. Microambiente tumoral y sus interacciones. Imagen generada con IA: ChatGPT4-DALL-E.

CONCLUSIONES

La investigación sobre el microambiente tumoral (TME) revela su papel crucial en la progresión del cáncer y la resistencia a tratamientos.

La complejidad de las interacciones entre los diversos componentes del TME, incluidos las células inmunes, fibroblastos, células endoteliales y la matriz extracelular, subraya la necesidad de enfoques integrados y multifacéticos en la terapia del cáncer.

Estrategias terapéuticas que modulan el microambiente tumoral podrían revolucionar la efectividad del tratamiento oncológico, destacando la necesidad de enfoques personalizados en el manejo del cáncer.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores no reportan ningún conflicto de interés. El estudio se realizó con recursos propios de los autores y/o la institución a la que representan.

Uso de IA: En esta revisión, generamos la imagen de la **figura 2** utilizando una herramienta de Inteligencia Artificial: ChatGPT4-DALL-E. La imagen se emplea para ilustrar ciertos conceptos. Hemos verificado que la imagen es precisa y representativa de los datos y teorías discutidos en el artículo.

REFERENCIAS

- (1) Wang Q, Shao X, Zhang Y, Zhu M, Wang FXC, Mu J, *et al.* Role of tumor microenvironment in cancer progression and therapeutic strategy. *Cancer Med* 2023 May; 12(10):11149-11165. DOI: 10.1002/cam4.5698. PMID: 36807772; PMCID: PMC10242329.
- (2) Xiao Y, Yu D. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer. *Pharmacol Ther* 2021 May; 221:107753. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107753. PMID: 33259885; PMCID: PMC8084948.
- (3) Dzobo K, Senthebane DA, Dandara C. The tumor microenvironment in tumorigenesis and therapy resistance revisited. *Cancers (Basel)* 2023 Jan 6; 15(2):376. DOI: 10.3390/cancers15020376. PMID: 36672326; PMCID: PMC9856874.
- (4) Baghban R, Roshangar L, Jahanban-Esfahlan R, Seidi K, Ebrahimi-Kalan A, Jaymand M, *et al.* Tumor microenvironment complexity and therapeutic implications at a glance. *Cell Commun Signal* 2020; 18(59). DOI: 10.1186/s12964-020-0530-4.
- (5) Baghy K, Ladányi A, Reszegi A, Kovalszky I. Insights into the tumor microenvironment-components, functions and therapeutics. *Int J Mol Sci* 2023 Dec 15; 24(24):17536. DOI: 10.3390/ijms242417536. PMID: 38139365; PMCID: PMC10743805.
- (6) de Visser KE, Joyce JA. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer Cell* 2023 Mar 13; 41(3):374-403. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.02.016. PMID: 36917948.
- (7) Lu C, Liu Y, Ali NM, Zhang B, Cui X. The role of innate immune cells in the tumor microenvironment and research progress in anti-tumor therapy. *Front Immunol* 2023 Jan 19; 13:1039260. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1039260. PMID: 36741415; PMCID: PMC9893925.
- (8) Lei X, Lei Y, Li JK, Du WX, Li RG, Yang J, Li J, Li F, Tan HB. Immune cells within the tumor microenvironment: Biological functions and roles in cancer immunotherapy. *Cancer Lett* 2020 Feb 1; 470:126-133. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.11.009. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31730903.
- (9) Pan Y, Yu Y, Wang X, Zhang T. Tumor-Associated Macrophages in Tumor Immunity. *Front Immunol* 2020 Dec 3; 11:583084. DOI: 10.3389/fimmu.2020.583084. Erratum in: *Front Immunol* 2021 Dec 10; 12:775758. DOI: 10.3389/fimmu.2021.775758. PMID: 33365025; PMCID: PMC7751482.



- (10) Chaudhary B, Elkord E. Regulatory T cells in the tumor microenvironment and cancer progression: Role and therapeutic targeting. *Vaccines (Basel)* 2016 Aug 6; 4(3):28. DOI: 10.3390/vaccines4030028. PMID: 27509527; PMCID: PMC5041022.
- (11) Wright K, Ly T, Kriet M, Czirok A, Thomas SM. Cancer-associated fibroblasts: Master tumor microenvironment modifiers. *Cancers (Basel)* 2023 Mar 22; 15(6):1899. DOI: 10.3390/cancers15061899. PMID: 36980785; PMCID: PMC10047485.
- (12) Erdogan B, Webb DJ. Cancer-associated fibroblasts modulate growth factor signaling and extracellular matrix remodeling to regulate tumor metastasis. *Biochem Soc Trans* 2017 Feb 8; 45(1):229-236. DOI: 10.1042/BST20160387. PMID: 28202677; PMCID: PMC5371349.
- (13) Zhao Z, Li T, Sun L, Yuan Y, Zhu Y. Potential mechanisms of cancer-associated fibroblasts in therapeutic resistance. *Biomed Pharmacother* 2023 Oct; 166:115425. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115425. Epub 2023 Sep 4. PMID: 37660643.
- (14) Arima Y, Matsueda S, Saya H. Significance of cancer-associated fibroblasts in the interactions of cancer cells with the tumor microenvironment of heterogeneous tumor tissue. *Cancers (Basel)* 2023 Apr 28; 15(9):2536. DOI: 10.3390/cancers15092536. PMID: 37174001; PMCID: PMC10177529.
- (15) Jiang X, Wang J, Deng X, Xiong F, Zhang S, Gong Z, *et al.* The role of microenvironment in tumor angiogenesis. *J Exp Clin Cancer Res* 2020 Sep 30; 39(1):204. DOI: 10.1186/s13046-020-01709-5. PMID: 32993787; PMCID: PMC7526376.
- (16) Feng Y, Ye Z, Song F, He Y, Liu J. The role of TAMs in tumor microenvironment and new research progress. *Stem Cells Int* 2022 Aug 15; 2022:5775696. DOI: 10.1155/2022/5775696. Retraction in: *Stem Cells Int* 2024 Jan 24; 2024:9893249. DOI: 10.1155/2024/9893249. PMID: 36004381; PMCID: PMC9395242.
- (17) He M, He Q, Cai X, Chen Z, Lao S, Deng H, *et al.* Role of lymphatic endothelial cells in the tumor microenvironment-a narrative review of recent advances. *Transl Lung Cancer Res* 2021 May; 10(5):2252-2277. DOI: 10.21037/tlcr-21-40. PMID: 34164274; PMCID: PMC8182726.
- (18) Henke E, Nandigama R, Ergün S. Extracellular matrix in the tumor microenvironment and its impact on cancer therapy. *Front Mol Biosci* 2020 Jan 31; 6:160. DOI: 10.3389/fmolb.2019.00160. PMID: 32118030; PMCID: PMC7025524.
- (19) Du W, Xia X, Hu F, Yu J. Extracellular matrix remodeling in the tumor immunity. *Front Immunol* 2024 Jan 25; 14:1340634. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1340634. PMID: 38332915; PMCID: PMC10850336.
- (20) Tan Y, Wang M, Zhang Y, Ge S, Zhong F, Xia G, *et al.* Tumor-associated macrophages: A potential target for cancer therapy. *Front Oncol* 2021 Jun 10; 11:693517. DOI: 10.3389/fonc.2021.693517. PMID: 34178692; PMCID: PMC8222665.
- (21) Zhao Y, Xing C, Deng Y, Ye C, Peng H. HIF-1 α signaling: Essential roles in tumorigenesis and implications in targeted therapies. *Genes Dis* 2023 Mar 30; 11(1):234-251. DOI: 10.1016/j.gendis.2023.02.039. PMID: 37588219; PMCID: PMC10425810.

- (22) Prakash J, Shaked Y. The interplay between extracellular matrix remodeling and cancer therapeutics. *Cancer Discov* 2024 Aug 2; 14(8):1375-1388. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-24-0002. PMID: 39091205; PMCID: PMC11294818.
- (23) Steinbichler TB, Dudás J, Skvortsov S, Ganswindt U, Riechelmann H, Skvortsova II. Therapy resistance mediated by exosomes. *Mol Cancer* 2019 Mar 30; 18(1):58. DOI: 10.1186/s12943-019-0970-x. PMID: 30925921; PMCID: PMC6441190.
- (24) Bouleftour W, Rowinski E, Louati S, Sotton S, Wozny AS, Moreno-Acosta P, *et al.* A Review of the role of hypoxia in radioresistance in cancer therapy. *Med Sci Monit* 2021 Nov 3; 27:e934116. DOI: 10.12659/MSM.934116. PMID: 34728593; PMCID: PMC8573967.
- (25) Mendoza EN, Ciriolo MR, Ciccarone F. Hypoxia-induced reactive oxygen species: Their role in cancer resistance and emerging therapies to overcome it. *Antioxidants* 2025; 14(94). DOI: 10.3390/antiox14010094
- (26) Pu Y, Ji Q. Tumor-associated macrophages regulate PD-1/PD-L1 immunosuppression. *Front Immunol* 2022 May 3; 13:874589. DOI: 10.3389/fimmu.2022.874589. PMID: 35592338; PMCID: PMC9110638.
- (27) Sarkar T, Dhar S, Sa G. Tumor-infiltrating T-regulatory cells adapt to altered metabolism to promote tumor-immune escape. *Curr Res Immunol* 2021 Aug 28; 2:132-141. DOI: 10.1016/j.crimmu.2021.08.002. PMID: 35492399; PMCID: PMC9040151.
- (28) Khan SU, Khan MU, Azhar Ud Din M, Khan IM, Khan MI, Bungau S, *et al.* Reprogramming tumor-associated macrophages as a unique approach to target tumor immunotherapy. *Front Immunol* 2023 Apr 17; 14:1166487. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1166487. PMID: 37138860; PMCID: PMC10149956.
- (29) Zhao J, Chen J, Li C, Xiang H, Miao X. Hyaluronidase overcomes the extracellular matrix barrier to enhance local drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 2024 Oct; 203:114474. DOI: 10.1016/j.ejpb.2024.114474. PMID: 39191305.
- (30) Song Y, Fu Y, Xie Q, Zhu B, Wang J, Zhang B. Anti-angiogenic Agents in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors: A Promising Strategy for Cancer Treatment. *Front Immunol* 2020 Aug 25; 11:1956. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01956. PMID: 32983126; PMCID: PMC7477085.
- (31) Tokizaki S, Podyma-Inoue KA, Matsumoto T, Takahashi K, Kobayashi M, Ibi H, *et al.* Inhibition of transforming growth factor- β signals suppresses tumor formation by regulation of tumor microenvironment networks. *Cancer Sci* 2024 Jan; 115(1):211-226. DOI: 10.1111/cas.16006. PMID: 37972575; PMCID: PMC10823284.
- (32) Siddiqui JA, Pothuraju R, Khan P, Sharma G, Muniyan S, Seshacharyulu P, *et al.* Pathophysiological role of growth differentiation factor 15 (GDF15) in obesity, cancer, and cachexia. *Cytokine Growth Factor Rev* 2022 Apr; 64:71-83. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2021.11.002. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34836750; PMCID: PMC8957514.
- (33) Krzyszczyk P, Acevedo A, Davidoff EJ, Timmins LM, Marrero-Berrios I, Patel M, *et al.* The growing role of precision and personalized medicine for cancer treatment. *Technology (Singap World Sci)* 2018 Sep-Dec;6(3-4):79-100. DOI: 10.1142/S2339547818300020. Epub 2019 Jan 11. PMID: 30713991; PMCID: PMC6352312.
- (34) Nema R. An omics-based tumor microenvironment approach and its prospects. *Rep Pract Oncol Radiother* 2024 Dec 4; 29(5):649-650. DOI: 10.5603/rpor.102823. PMID: 39759552; PMCID: PMC11698559.



CONTRIBUCIONES AL MANUSCRITO:

- (a) Concepción; diseño; análisis de datos; interpretación y discusión de resultados; redacción; revisión crítica.
- (b) Diseño; redacción; interpretación y discusión de resultados; revisión crítica y aprobación de la versión final.

NOTA: este artículo fue aprobado por el Comité Editorial.