Las Interacciones Tumor-Huésped

Printed from https://www.cancerquest.org/es/biologia-del-cancer/interacciones-de-tumor-huesped on 05/20/2024

TumorHostInteraction.jpg

La influencia de los tejidos rodeando un tumor ha sido reconocida por muchos años. En 1976, para examinar el efecto del ambiente en el crecimiento tumoral, unas ratas fueron tratadas con un carcenígeno para causar mutaciones. Después se les dio un fármaco para inhibir el crecimiento de células normales en el hígado y parte de éste fue removido para proveer un fuerte estímulo para el crecimiento. Bajo estas condiciones, las únicas células capaces de crecer fueron aquéllas con mutaciones que les permitieron evadir el efecto inhibitorio en el crecimiento del fármaco (es decir, células cancerosas). En las ratas a las que sólo se les dio el carcinógeno pero no el inhibidor de crecimiento, no se desarrolló ningún tumor. Este experimento sugirió que los tumores no pueden crecer cuando el tejido cercano es normal; en otras palabras, el crecimiento de un tumor de una sola célula mutada sólo puede ocurrir cuando el ambiente del estroma es alterado de tal manera que permita el crecimiento tumoral no restringido.1

Más información sobre los temas discutidos en esta página puede ser encontrada en mayoría de los textos introductorios de biología; nosotros recomendamos Campbell Biology, 11ma edición.2

Abajo se encuentra una lista de la información encontrada dentro de esta sección:

- Condiciones Dentro de un Tumor
- Células Inflamatorias y Cáncer
- Fibroblastos y Cáncer
- Exosomas
- Metaloproteinasas de Matriz y Cáncer
- Resumen: Interacciones Tumor-Huésped

Condiciones Dentro de un Tumor

Los tumores son estructuras complejas que contienen muchos tipos diferentes de células. Durante muchos años los científicos concentraron sus investigaciones en entender la transformación de células normales a células neoplásicas, o cancerosas, pero dedicaban muy poco tiempo a estudiar las otras células presentes dentro de un tumor. Sin embargo, en los últimos años, se ha vuelto evidente que otros componentes de los tumores, incluyendo células residentes no cancerosas (fibroblastos, células endoteliales), tejido conectivo y matriz extracelular (ECM; componentes de tejidos que proveen soporte estructural, tales como proteínas como el colágeno) son de igual importancia en la iniciación (desarrollo temprano) y progresión tumoral. En conjunto, estos componentes son conocidos como el estroma. Muchos investigadores prefieren un término más amplio, el microambiente tumoral, en vez de estroma, ya que abarca células infiltrantes del sistema inmunológico (macrófagos, linfocitos) y molélulas libres de células (factores de crecimiento, proteasas), además de los componentes más o menos permanentes del estroma3 . Ya que el papel del ambiente tumoral en el cáncer es mejor entendido, los investigadores tienen esperanza en que agentes terapéuticos nuevos puedan ser desarrollados que estén dirigidos no sólo a las células cancerosas, sino también al ambiente alrededor de ellas. Los fármacos dirigidos a células cancerosas y componentes del estroma pueden ser significativamente más efectivos que aquéllos dirigidos solamente contra células cancerosas.

Los componentes del microambiente tumoral pueden seragrupados en cuatro categorías: (1) células cancerosas, (2) células no

cancerosas, (3) factores secretados solubles y (4) material sólido no celular como la ECM 4 . La composición real del microambiente tumoral es altamente variable, con diferencias vistas entre pacientes y comúnmente en diferentes áreas del mismo tumor. El microambiente tumoral es a menudo alterado mientras la enfermedad progresa; incluso el porcentaje de un tumor conformado de células cancerosas puede cambiar. 5

La comunicación entre un tumor y sus alrededores es muy importante. Tanto interacciones pro-tumor así como anti-tumor ocurren para mejorar o bloquear la formación/preogresión del tumor. Por ejemplo, una molécula crítica, el factor de crecimiento transformante beta (transforming growth factor beta - TGF-B), es un regulador crítico en la progresión tumoral. TGF-B es un potente inhibidor del crecimiento celular y es secretado por múltiples tipos de células dentro del microambiente tumoral; sin embargo, mutaciones en muchos carcinomas avanzados resultan en células cancerosas que no son afectadas por TGF-B (lo cual significa que continúan creciendo aun en la presencia de TGF-B). Además, los tumores a menudo secretan TGF-B, lo cual reduce el crecimiento de las células normales cercanas, permitiendo a las células tumorales reproducirse rápidamente sin competencia de las células vecinas3 . De esta manera, los tumores continúan creciendo a expensas de las células cercanas a éste.

Las condiciones dentro del microambiente de un tumor se diferencian considerablemente a esas encontradas en tejido normal. Las diferencias mayores incluyen:

- Hipoxia (niveles bajos de oxígeno)
- pH bajo (condiciones acídicas)
- Niveles bajos de glucosa

Además, ocurre muerte celular masiva, lo cual causa que se suelten proteínas y otras moléculas al ambiente rodeante. Estos factores pueden mejorar o lastimar el crecimiento de tumores.3 Hipoxia resulta en la generación de radicales libres de oxígeno que le causan daño al ADN (mutaciones). Mecanismos para reparar este daño son menos eficientes en condiciones hipóxicas. El resultado es un incremento en la tasa de mutaciones y mayor variación en the población del tumor. Otro resultado es que solo estas células que tienen las mutaciones pueden sobrevivir en condiciones pésimas y continuarán creciendo y contribuyendo al tumor6 .

Es importante notar que las condiciones dentro del microambiente de un tumor afectan más que solo a las células cancerosas. Las células normales que rodean un tumor exiben características alteradas a células en tejidos normales. Estas células también desarrollan mutaciones y el tejido frecuentemente se desorganiza.5 Estas propiedades anormales pueden surgir de dos maneras. Las condiciones del microambiente de un tumor (hipoxia y pH bajo) pueden inducir mutaciones o los productos solubles (factores de crecimiento, citocinas) soltados por el tumor pueden alterar los genes expresados por células estromales.3 Interesantemente, hay mutaciones que han sido identificadas en el estroma de tejido no-canceroso de pacientes de cáncer de seno, sugiriendo que alteraciones genéticas preexistentes en el estroma pueden proveer la fundación para la iniciación de un tumor.6 Experimentos han ilustrado la importancia del estroma en el desarrollo de un tumor.

Células Inflamatorias y Cáncer.

El papel del sistema inmunológico en el cáncer es una espada de doble filo. Por un lado, hay evidencia de que puede ser beneficioso (por ejemplo, los pacientes inmunosuprimidos, o aquéllos con sistema inmunológico débil, tienen una probabilidad más alta de contraer cáncer), por otro lado, en muchos casos el sistema inmunológico claramente **promueve** el crecimiento tumoral.7 ;El papel de las células inmunológicas en cáncer está muy bien documentado. Las células inmunológicas innatas (células como los macrófagos que no producen anticuerpos pero son capaces de ingerir organismos extraños) son prominentes en tejidos pre-malignos y malignos, y se cree que contribuyen a la formación tumoral a través de la liberación de moléculas que regulan el crecimiento celular y migración, alteraciones de ECM y angiogénesis 8 . Además, muchos cánceres (gástricos, cervicales, de colon, de hígado) están asociados con infección y se correlacionan con la actividad de la respuesta inmunológica de un huésped normal. Las condiciones inflamatorias crónicas hacen que la gente sea más propensa a desarrollar ciertos tipos de cáncer; por ejemplo, pacientes con la enfermedad de Crohn tienen una mayor incidencia de cáncer colorrectal. Un mayor entendimiento de las maneras en las que la respuesta inflamatoria inicia el cáncer puede conducir a nuevos tratamientos potenciales contra el cáncer7 .

En otros casos, el tumor en sí atrae células inmunológicas que pueden, en ese momento, impactar en la progresión tumoral. El daño en una célula tumoral e hipoxia atraen macrófagos de la sangre hacia el tejido rodeando el tumor. En la mayoría de los casos, el conteo de macrófagos asociados a altos tumores (high tumor associated macrophage - TAM) están correlacionados con una reducida supervivencia. Mucho tumores secretan factores que previenen que los macrófagos alerten a otras células inmunológicas de la presencia de células cancerígenas, resultando en la incapacidad del sistema inmunológico para reconocer el tumor. Los macrófagos en sí secretan factores que mejoran la proliferación de células tumorales, invasión y promueven la angiogénesis. Además, los TAM liberan radicales con oxígeno libre y otros compuestos mutagénicos que pueden crear mutaciones en las células cercanas. La habilidad de los TAM para pegarse en las células tumorales permite que los macrófagos lleven a las células tumorales hacia la circulación y, por consiguiente, ayudan en la propagación del cáncer (metástasis).9 6 8

Aprenda más sobre el sistema inmune.

Fibroblastos y Cáncer.

Los fibroblastos son las células prediminantes en el estroma. Estas células son responsables de generar el ECM y el tejido conectivo. Dado que cada tejido tiene requerimientos diferentes, los fibroblastos de órganos diferentes expresan genes diferentes. Los cambios en el comportamiento de los fibroblastos están asociados con la progresión de un tumor, mayormente debido a factores hechos por el tumor. Los fibroblastos empiezan a expresar α-SMA, alfa-actina muscular suave (alpha-smooth muscle actin - α-SMA), la cual permite que se puedan contraer. Estos miofibroblastos son altamente proliferativos y están rodeados por una densa malla de la proteína estructural colágeno. Este perfil es conocido como desmoplasia y es comúnmente asociado con el reclutamiento de células inmunológicas y angiogénesis.[10] [8]

Curiosamente, a pesar de que el comportamiento (fenotipo) de los fibroblastos a menudo es alterado por la proximidad hacia un tumor, en otros se han aislado fibroblastos alterados de pacientes sin cáncer, pero con predisposición hereditaria a la enfermedad. Esta observación sugiere que estos fibroblastos alterados pueden **ayudar en el desarrollo de cáncer**[11] .

¿Cómo pueden estas células convertirse en oncogénicas en la auscencia de un tumor? Existen muchas posibilidades, incluyendo exposición a carcinógenos, acumulación de daño genético debido al envejecimiento y desequilibrios hormonales. Las moléculas presentes en sanar heridas pueden también alterar los fibroblastos de tal manera que pueden parecerse a los fibroblastos encontrados cerca de tumores[8] .

Exosomas

¿Qué son los exosomas?

Los exosomas son vesículas pequeñas y extracelulares (miden alrededor de 30-100 nanómetros en diámetro) que pueden cargar proteínas, lipidos, miRNAs, mRNAs, y ADN de una célula a otra[12] . Al llevar estas moléculas de un sitio a otro, los exosomas sirven una función de comunicación intercelular[12] , y pueden mediar muchos procesos fisiológicos y patológicos[13] . Son soltados de la superficie de células y pueden ser encontrados en la sangre, orina, saliva, leche de pecho y otros fluidos corporales.[14] Cuando un exosoma se une con su célula recipiente, su cargamento molecular puede entrar a la célula y alterar el comportamiento de esa células[15] .

(El diagrama depicta los contenidos de un exosoma: los exosomas derivados de tumores pueden cargar con RNA, DNA, proteínas y lipidos. Estas moléculas pueden estimular la proliferación celular, angiogénesis y evadir apoptosis.)

¿Cómo se forman los exosomas?

Los exosomas son soltados regularmente por muchos tipos de células diferentes, incluyendo plateletas, células endotelias, células sangíneas y células cancerosas. Son formadas cuando la membrana celular se dobla hacia dentro (vea #1 en la imagen inferior) para formar una vesícula pequeña llamada un endosoma (#2). Este endosoma de dobla de nuevo (#3) para formar vesículas (exosomas) dentro del endosoma dentro de la célula (#4). A esto se le refiere como cuerpos multivesiculares (MVBs). Cuando los MVBs se unen a la membrana plasmática (#5), los endosomas son soltados al espacio extracelular, donde pueden entrar al flujo sanguíneo y viajar a partes distintas del cuerpo (#6) 16 .

¿Qué tienen que ver los exosomas con cáncer?

Originalmente, se pensaba que los exosomas funcionaban como un basurero celular: un método para que las células se deshagan de sus desperdicios y toxinas17 . A través de más investigación, sin embargo, asegura su rol en comunicación celular con implicaciones en la progresión de tumores y metástasis.14

Aunque millones de células cancerosas se libran de un tumor cada día18 , muy pocas de estas células circulantes sobrevivirían un flujo de sangre turbulento, se apegarían en un sitio nuevo y proliferarían rapidamente. Los exosomas pueden viajar desde su sitio principal hasta órganos distantes y alterar el comportamiento de las células en el área en que caen. Los cambios causados por exosomas pueden hacer que ese área en particular sea más apto para el crecimiento de células cancerosas que vienen del tumor inicial (primario). La alteración de tejidos para hacerlos más fácil de colonizar por células circulantes de tumores (CTCs) resulta en la producción de algo llamado "el nicho premetastástico"14 , o un microambiente más apropiado para el crecimiento de células cacerosas.

Estas vesículas pequeñas llenas de moléculas pueden alterar el comportamiento de células, aumentar la secreción de factores de crecimiento, promover angiogénesis (suplirle sangre a las células cancerosas), reclutar y educar células que promuevan metástasis de la médula ósea hacia el lugar secundario19 , reprimir el sistema inmune13 , aumentar la inflamación20 y modificar la matriz extracelular para hacer que sea más fácil para las células fijarse en ese lugar.14

Los exosomas también han sido implicados con hacer que las células de los tumores sean más resistentes a quimioterapia13 , específicamente al atarse a las células cancerosas y expulsar los medicamentos o al llevarle enzimas del hígado para ayudar en la desintoxicación.17

Aprenda más sobre la difundasión de cáncer (metástasis).

¿Cómo podemos usar los exosomas?

Los exosomas pueden ser aislados mediante biopsias líquidas y analizados para monitorear el desarrollo, progresión y tratamiento de cáncer.14 Los exosomas llevan RNA mensajero (mRNA) y proteínas de la célula de la que vienen. Estos mRNA y proteínas que cargan los exosomas sirven como una 'firma' del tumor. Los contenidos de los exosomas pueden ser usados

para predecir la agresividad futura del cáncer.17 13

Los exosomas tienen potencial como vehículos para transportar medicamentos. Los exosomas se pueden producir en un laboratorio y ser llenados con RNA que intervenga y destruya copias de oncogenes (como MAPK1) en las células recipientes. Los exosomas también pudiesen llevar medicamentos quimioterápicos (como doxorubicin), o compuestos antiinflamatorios (como curcumina) que pueden ser designados específicamente para el tumor al emparejar las proteínas en la superficie del exosoma con los receptores en la superficie de las células de los tumores. Encapsular compuestos anti-cancerosos en exosomas también podría incrementar su estabilidad en la circulación mientras se mueven hacia el tumor. Los exosomas terapéuticos pudiesen ser administrados por vía intravenosa (IV) o inyectados directamente al tumor21 .

Los exosomas también están siendo vistos como una manera de estimular una respuesta inmune contra el cáncer (inmunoterapia). Llevar exosomas cargados con miRNA (secuencias de RNA pequeñas que no codifican que regulan actividad genética) específicos al tumor puede activar macrófagos (células del sistema inmune) para que combatan al tumor.20

Células dendríticas son células del sistema inmune que consumen y procesan microbios y proteínas y exponen (presentan) las partes procesadas (llamadas antígenos) a las células T. Como resultado, esas células T son activadas para matar cualquier invasor cargando ese mismo antígeno. Los exosomas derivados de las células dendríticas (DC-Exo) están siendo estudiados como una manera de darle a los tumores la habilidad de presentar antígenos.22 Los DC-Exo irían al tumor y harían que el tumor presente más antígenos, cual estimularía el ataque del cuerpo por parte de las células T hacia el tumor.

Otra manera para incrementar la respuesta anti-tumor es usar los exosomas derivados de las células cancerosas. Los exosomas derivados de tumores son ricos en antígenos de las células cancerosas. En modelos de ratones, cuando células dendríticas son cultivadas con estos exosomas e inyectadas a los ratones, su supervivencia aumenta. Se puede asumir que es porque el sistema inmune sabe qué buscar.23

Elminando los exosomas derivados de tumores también podría ser usado como método de tratamiento de cáncer13 Los exosomas pudiesen ser separados de la sangre (mediante diálisis o un procesos similar) o medicamentos se pudiesen usar para inhibir la producción/secreción de exosomas en las células cancerosas.17

Metaloproteinasas de Matriz y Cáncer.

Uno de los papeles más críticos llevado a cabo por los fibroblastos, tanto en tejido normal como canceroso, es la producción y remodelamiento de la matriz extacelular (extracellular matrix - ECM). La ECM no sólo imparte soporte estructural y fuerza a los tejidos, sino también provee de sitios de acoplamiento para los receptores de superficie celular, y funciona como un depósito de citoquina y otros factores de crecimiento.24 ;La estructura de una ECM asociada a un tumor es anormal, con una estructura débil y fibras de colágeno desorganizadas 25 . Las metaloproteinasas de matriz (matrix metalloproteinases - MMP) son una gran familia de enzimas capaces de degradar componentes de la ECM y son críticas para el mantenimiento de la ECM. La degradación de la ECM debido a las MMP libera factores de crecimiento, intensifica la migración y altera las interacciones célula:célula y célula:ECM 26 . A pesar de que las MMP pueden ser producidas por células tumorales, la mayoría son producidas por los fibroblastos y macrófagos, y niveles altos de MMP se encuentran en la interfase tumor:estroma.5 Dado que las MMP son secretadas al ambiente cercano por estas céulas tumorales, éstas son un buen ejemplo de la interacción que ocurre entre un tumor y su entorno.

La evidencia indica que las MMP son esenciales en múltiples pasos de la progresión tumoral; ellas promueven la metástasis, angiogénesis e incluso la iniciación de un tumor. Una de las muchas paradojas de la actividad de las MMP es que ellas comúnmente tienen efectos contrarios dependiendo de la composición del ambiente tumoral y la naturaleza de las MMP presentes. Por ejemplo, las MMP pueden promover o inhibir la angiogenésis, dependiendo de las moléculas que liberan de la ECM27 26 . A causa de los potentes efectos de las MMP sobre la formación tumoral y metástasis, varios ensayos clínicos han tratado de usar inhibidores de MMP como terapia anticáncer. Sin embargo, estos ensayos fueron detenidos porque los pacientes desarrollaron dolor en los músculos y huesos, formaron nódulos de tejido conectivo, y desarrollaron desórdenes en las articulaciones. Estos ensayos resaltan la dificultad de utilizar moléculas críticas para la función de múltiples tejidos.27

Resumen: Interacciones Tumor-Huésped.

Microambiente Tumoral

- El microambiente tumoral consiste en cuatro componentes:
  - Células cancerosas
  - Células no cancerosas
  - Factores secretados solubles
  - Material sólido no celular
- La composición real del microambiente tumoral es altamente variable.

Condiciones dentro del Microambiente Tumoral

- Niveles bajos de oxígeno (hipoxia), condiciones ácidas (pH bajo) y niveles bajos de azúcar (glucosa) son condiciones comúnes en los tumores.
- Las condiciones dentro del microambiente tumoral afectan tanto a las células cancerosas como a las células normales.
- El tejido dentro y alrededor del tumor es, a menudo, desorganizado.

Células Inflamatorias en el Cáncer

- El sistema inmunológico puede inhibir o promover el crecimiento tumoral.
- Muchos cánceres están asociados con condiciones inflamatorias crónicas que activan células del sistema inmunológico innato.
- Los macrófaogs secretan factores que aumentan la proliferación de células tumorales, invasión y promueven la angiogénesis.

Fibroblastos en el Cáncer

- Los fibroblastos son las células predominantes en el estroma.
- Los cambios en el comportamiento de los fibroblastos están asociados con la progresión tumoral.
- Las metaloproteinasas de matriz (matrix metalloproteinases - MMP) producidas por los fibroblastos degradan la matriz extracelular.
- Las MMP son clave en la iniciación del cáncer, metástasis y angiogénesis.

El Estroma Tumoral y Metástasis

- Hipótesis Semilla y Tierra: las células tumorales (semillas) sólo pueden colonizar tejidos particulares distantes (tierra) que tengan un ambiente adecuado para el crecimiento.
- Dos eventos clave deben ocurrir para que suceda la metástasis de sitio específico: 1) formación de un punto viable de anclaje y 2) expresión de genes apropiados en las células tumorales.
- Las células tumorales pueden invadir tejido extraño pero fallar en colonizarlo. Las razones de esto son desconocidas. Estas células son consideradas células cancerosas latentes.

Exosomas y Cáncer

- Los exosomas son vesículas cubiertas por membrana hechas por células cancerosas y otras células.
- Los exosomas cargan con proteínas y ácidos nucléicos.
- Cuando viajan a partes distintas del cuerpo, los exosomas pueden alterar la respuesta inmune y/o mejorar la difusión de cáncer.

- 1Solt D., Farber E. A new principle for the analysis of chemical carcinogenesis. Nature. 263:701-703. 1976.
- 2Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., & Reece, J. B. (2017). Campbell Biology (11th ed.). Pearson.
- 3 a b c d Witz, I.P., and O. Levy-Nissenbaum. 2006. The tumor microenvironment in the post-PAGET era. Cancer Lett. 242:1-10. [PUBMED]
- 4Cretu, A., and P.C. Brooks. 2007. Impact of the non-cellular tumor microenvironment on metastasis: potential therapeutic and imaging opportunities. J Cell Physiol. 213:391-402. [PUBMED]
- 5 a b c Zalatnai, A. 2006. Molecular aspects of stromal-parenchymal interactions in malignant neoplasms. Curr Mol Med. 6:685-93. [PUBMED]
- 6 a b c Laconi, E. 2007. The evolving concept of tumor microenvironments. Bioessays. 29:738-44. [PUBMED]
- 7 a b Kopfstein, L., and G. Christofori. 2006. Metastasis: cell-autonomous mechanisms versus contributions by the tumor microenvironment. Cell Mol Life Sci. 63:449-68. [PUBMED]
- 8 a b c d Tlsty, T.D., and L.M. Coussens. 2006. Tumor stroma and regulation of cancer development. Annu Rev Pathol. 1:119-50. [PUBMED]
- 9Condeelis, J., and J.W. Pollard. 2006. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. Cell. 124:263-6. [PUBMED]
- 10Beacham, D.A., and E. Cukierman. 2005. Stromagenesis: the changing face of fibroblastic microenvironments during tumor progression. Semin Cancer Biol. 15:329-41. [PUBMED]
- 11Schor, S.L., J.A. Haggie, P. Durning, A. Howell, L. Smith, R.A. Sellwood, and D. Crowther. 1986. Occurrence of a fetal fibroblast phenotype in familial breast cancer. Int J Cancer. 37:831-6. [PUBMED]
- 12 a b Zhang, Xuan, Zenglin Pei, Jinyun Chen, Chunxia Ji, Jianqing Xu, Xiaoyan Zhang, and Jin Wang. "Exosomes for Immunoregulation and Therapeutic Intervention in Cancer." J. Cancer Journal of Cancer 7.9 (2016): 1081-087. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27326251] [PUBMED]
- 13 a b c d e Zhou, Jianbiao, Sam Wang, Kangyun Sun, and Wee-Joo Chng. "The Emerging Roles of Exosomes in Leukemogeneis." Oncotarget (2015) [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27191983] [PUBMED]
- 14 a b c d e Isola, Allison L., and Suzie Chen. ¿Exosomes: The Link between GPCR Activation and Metastatic Potential?¿ Frontiers in Genetics 7 (2016): 56. PMC. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27092178] [PUBMED]

- 15Raposo, Graça, and Willem Stoorvogel. "Extracellular Vesicles: Exosomes, Microvesicles, and Friends." J Cell Biol The Journal of Cell Biology 200.4 (2013): 373-83. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23420871] [PUBMED]
- 16Zhang, Jian et al. ¿Exosome and Exosomal MicroRNA: Trafficking, Sorting, and Function.¿ Genomics, Proteomics & Bioinformatics 13.1 (2015): 17¿24. PMC. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25724326] [PUBMED]
- 17 a b c d Tickner, Jacob A. et al. ¿Functions and Therapeutic Roles of Exosomes in Cancer.¿ Frontiers in Oncology 4 (2014): 127. PMC. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24904836] [PUBMED]
- 18Bockhorn, Maximilian, Rakesh K Jain, and Lance L Munn. ¿Active versus Passive Mechanisms in Metastasis: Do Cancer Cells Crawl into Vessels, or Are They Pushed?¿ The lancet oncology 8.5 (2007): 444¿448. PMC. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466902] [PUBMED]
- 19Peinado, Héctor et al. ¿Melanoma Exosomes Educate Bone Marrow Progenitor Cells toward a pro-Metastatic Phenotype through MET.¿ Nature medicine 18.6 (2012): 883¿891. PMC. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3645291/] [PUBMED]
- 20 a b Tran, Thanh-Huyen, George Mattheolabakis, Hibah Aldawsari, and Mansoor Amiji. "Exosomes as Nanocarriers for Immunotherapy of Cancer and Inflammatory Diseases." Clinical Immunology 160.1 (2015): 46-58. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25842185] [PUBMED]
- 21Johnsen, Kasper Bendix, Johann Mar Gudbergsson, Martin Najbjerg Skov, Linda Pilgaard, Torben Moos, and Meg Duroux. "A Comprehensive Overview of Exosomes as Drug Delivery Vehicles ¿ Endogenous Nanocarriers for Targeted Cancer Therapy." Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer 1846.1 (2014): 75-87. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24747178] [PUBMED]
- 22Romagnoli, Graziela Gorete et al. ¿Dendritic Cell-Derived Exosomes May Be a Tool for Cancer Immunotherapy by Converting Tumor Cells into Immunogenic Targets.¿ Frontiers in Immunology 5 (2014): 692. PMC. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4298225/]
- 23Mahaweni, Niken M. et al. ¿Tumour-Derived Exosomes as Antigen Delivery Carriers in Dendritic Cell-Based Immunotherapy for Malignant Mesothelioma.¿ Journal of Extracellular Vesicles 2 (2013): 10.3402/jev.v2i0.22492. PMC. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3823268/]
- 24Badylak, S.F. 2002. The extracellular matrix as a scaffold for tissue reconstruction. Semin Cell Dev Biol. 13:377-83. [PUBMED]
- 25Sivridis, E., A. Giatromanolaki, and M.I. Koukourakis. 2004. "Stromatogenesis" and tumor progression. Int J Surg Pathol. 12:1-9. [PUBMED]
- 26 a b Jodele, S., L. Blavier, J.M. Yoon, and Y.A. DeClerck. 2006. Modifying the soil to affect the seed: role of stromal-derived matrix metalloproteinases in cancer progression. Cancer Metastasis Rev. 25:35-43. [PUBMED]
- 27 a b Duffy, M.J., P.M. McGowan, and W.M. Gallagher. 2008. Cancer invasion and metastasis: changing views. J Pathol. 214:283-93. [PUBMED]