



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

**CARRERA DE BIOLOGÍA  
BIOLOGÍA DEL DESARROLLO**

**EL PAPEL DE LA DEXAMETASONA EN  
CÉLULAS DE GLÁNDULA MAMARIA MCF 7**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**LICENCIADA EN BIOLOGÍA**  
P R E S E N T A:  
**LESLIE JAZMÍN ARTEAGA SÁNCHEZ**

**JURADO DE EXAMEN**

**DIRECTORA: DRA. IRMA BEATRIZ MITRE AGUILAR**

**ASESORA: DRA. RANGEL CORONA ROSALVA**

**ASESOR: DR. TRUJILLO CIRILO LEONARDO**

**SINODAL: DR. LOPEZ MUÑOZ HUGO**

**SINODAL: DR. WEISS STEIDER BENNY**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**MARZO, 2024**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**  
**UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR**  
**CARRERA DE BIOLOGÍA**  
**FORMATO F-5**



**OFICIO DE FECHA DE EXAMEN**

**QFB GRACIELA ROJAS VÁZQUEZ**  
**JEFA DE LA UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR**  
 Presente

Le comunico que al alumno: **ARTEAGA SANCHEZ LESLIE JAZMIN** con número de cuenta **316157373** de la carrera **BIOLOGÍA** se le ha fijado el día **21 de Marzo de 2024** a las **11:00 hrs.**, para presentar la réplica oral de su examen profesional, que tendrá lugar en esta facultad, ante el siguiente jurado:

CARGO	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	DR. WEISS STEIDER BENNY	
VOCAL	DRA. MITRE AGUILAR IRMA BEATRIZ	
SECRETARIO	DRA. RANGEL CORONA ROSALVA	
SUPLENTE	DR. LOPEZ MUÑOZ HUGO	
SUPLENTE	DR. TRUJILLO CIRILO LEONARDO	

El título del trabajo escrito que se presenta es:

**"EL PAPEL DE LA DEXAMETASONA EN CÉLULAS DE GLÁNDULA MAMARIA MCF 7"**

En la modalidad de: **TESIS**

**ATENTAMENTE**  
**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**  
 CDMX, a 30 de Enero de 2024

**DR. VICENTE JESÚS HERNÁNDEZ ABAD**  
 DIRECTOR DE LA FACULTAD DE ESTUDIOS  
 SUPERIORES ZARAGOZA

## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias Dios por crear a una guerrera, por siempre acompañarme en cada paso que doy, por protegerme, por cuidarme, por hacer realidad todo lo que quiero, por permitirme tener una familia unida, por el amor de vida y por todas las personas que has puesto en mi camino y son un guía para mí.

Gracias Babi por escucharme, por ayudarme, por hacerme feliz, por amarme y porque siempre habrá un nosotros. Es un placer vivir esta vida y cumplir todas nuestras metas a lado tuyo, aún tenemos mucho que aprender y mucho por recorrer. Prometo amarte y ser tu apoyo en nuestros mejores momentos y en los malos también.

Gracias Mamá por todo el esfuerzo que pones día con día para hacer de nosotros una mejor persona, por toda tu sabiduría, por tus consejos y por tu dedicación. Anhelo ser tan dedicada como tú en las cosas que me hacen feliz. Recuerda que nunca es tarde para dar ese primer paso que te acercará a tus metas, yo estaré para ti.

Gracias Papá por ser un ejemplo por seguir para mí, tu esfuerzo y dedicación me impulsan a terminar cada una de mis metas. Gracias por hacerme reír con tus ocurrencias, por permitirme cumplir mis sueños, por tus consejos y por todo el esfuerzo que has hecho desde pequeño hasta ahora. Siempre estaremos para ti y nunca estarás solo.

Gracias Ian y Cameron por ser mis hermanos, por todos aquellos bellos momentos de pequeños que siempre vivirán en mi corazón. Vivan y amen intensamente, no tengan miedo porque estoy segura de que ustedes lograrán cosas inmensas. Crean sus propias expectativas y no permitan que alguien les diga que merecen menos o que no pueden, ustedes merecen todo lo bueno del mundo. Los quiero infinitamente y siempre estaré para ustedes.

Gracias Tita por abrirnos las puertas de tu casa y por ayudarnos en todo momento.

Gracias Dra. Irma por darme la oportunidad de crecer profesionalmente, por confiar en mí, por enseñarme todo lo que sabe, por resolver mis dudas y por siempre aconsejarme de la mejor manera. Es admirable lo mucho que sabe y ha aprendido a lo largo de estos años.

Gracias Dra. Flor y Dra. Vilma por abrirme las puertas de su laboratorio, por ayudarme en mis experimentos, por su tiempo y por su conocimiento que fue de mucha ayuda.

Gracias Mtro. José Luis por hacerme sentir parte de la unidad de bioquímica, por tomarse un tiempo para esclarecer mis dudas y por su apoyo técnico.

Gracias Papu por siempre acompañarme en mis desvelos desde que estás en mi vida.

Gracias Leoncito por alegrar mi corazón con toda tu ternura.

Gracias Sama por todos estos años juntas, por toda tu flojera y por ver la vida tan tranquilamente.

Gracias Taylor por acompañarme en todo momento con tu bella música, por tu álbum Folklore que fue parte fundamental para inspirarme y escribir. Gracias por no rendirte, me enseñaste que no importan las críticas y lo que la gente diga. Solo yo sé quién soy y solo yo puedo valorar mi esfuerzo porque sé lo mucho que me costó.

Gracias Jungkook por hacerme feliz con tu bella sonrisa, por inspirarme a ser como tú, alguien que no se rinde y todo lo ve como una competencia para ser el mejor, para dar lo mejor de uno mismo. Prometo que siempre daré lo mejor de mí.

Gracias Citlally por tu sincera amistad, por ayudarme, por escucharme y por tu motivación. Espero que podamos crecer profesionalmente juntas y apoyarnos, siempre puedes contar conmigo.

Gracias Leslie por todo el esfuerzo que pones en tus metas, por nunca rendirte, por amarte en el proceso y por ser valiente. No importa que tan largo y difícil sea el camino por recorrer, solo respira, concéntrate y mantén tu objetivo a la vista en todo momento. Dios siempre hace las cosas más sencillas para ti. Apóyate en los tuyos y ayuda a todos los que necesiten de ti.

## **DEDICATORIA**

A Dios, que siempre me escucha y está para mí.

A mi amor eterno, que me hace feliz e ilumina mi vida.

A mis padres, que son la base de mis fortalezas y siempre cuidan de mí.

A mis hermanos, que me impulsan y creen en mí.

## ÍNDICE

<u>Índice de figuras</u> .....	7
<u>Índice de tablas</u> .....	7
<u>Abreviaturas</u> .....	8
<u>Resumen</u> .....	12
<u>Abstract</u> .....	13
<u>Introducción</u> .....	14
<u>Marco Teórico</u> .....	16
→ <u>Cáncer de mama</u> .....	16
→ <u>Clasificación del cáncer de mama</u> .....	18
→ <u>Células MCF 7</u> .....	20
→ <u>Transición epitelio-mesénquima</u> .....	21
→ <u>Mitocondrias</u> .....	22
→ <u>Migración</u> .....	24
→ <u>Glucocorticoides</u> .....	26
→ <u>Papel de la dexametasona en el cáncer</u> .....	29
<u>Planteamiento del problema</u> .....	30
<u>Pregunta de investigación</u> .....	30
<u>Hipótesis</u> .....	31
<u>Objetivos</u> .....	31
<u>Materiales y métodos</u> .....	31
→ <u>Materiales</u> .....	31
→ <u>Cultivo celular</u> .....	31
→ <u>Ensayo de viabilidad celular por tinción con Cristal Violeta</u> .....	32
→ <u>Cierre de Herida</u> .....	33
→ <u>Tinción de mitocondrias con MitoTracker Fluorescent Dye</u> .....	34
→ <u>Western Blot</u> .....	34
→ <u>Análisis estadístico</u> .....	35
<u>Resultados</u> .....	36
<u>Discusión</u> .....	45
<u>Conclusión</u> .....	53
<u>Referencias</u> .....	54

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

- Figura 1. Cascada metastásica
- Figura 2. Estadística de las incidencias de cáncer de mama en México
- Figura 3. Estimación de casos incidentes de cáncer de mama en mujeres en México
- Figura 4. Efecto genómico de los glucocorticoides
- Figura 5. Morfología de las células MCF 7 estimuladas con la Dex
- Figura 6. Impacto de la Dex en la viabilidad en células MCF 7
- Figura 7. Células MCF 7 estimuladas con Dex durante un lapso corto (1h)
- Figura 8. Impacto de la Dex en el Cierre de Herida en células MCF 7 en un lapso corto
- Figura 9. Células MCF 7 estimuladas con Dex durante un lapso largo (5 días)
- Figura 10. Impacto de la Dex en el Cierre de Herida en células MCF 7 en un lapso largo
- Figura 11. Fluorescencia de las mitocondrias en células MCF 7 estimuladas con Dex
- Figura 12. Efecto mitocondrial de células MCF 7 estimuladas con Dex
- Figura 13. Impacto de la Dex en la fluorescencia de las mitocondrias en células MCF 7
- Figura 14. Western Blot en células MCF 7 estimuladas con Dex a diferentes estímulos
- Figura 15. Análisis por Western Blot de células MCF 7 estimuladas con Dex
- Figura 16. Efecto de la Dex sobre E-cadherina en células MCF 7

## **ÍNDICE DE TABLAS**

- Tabla 1. Clasificación molecular del cáncer de mama

## **ABREVIATURAS**

$\alpha$ -SMA: Alfa actina del músculo liso

ALL: Leucemia linfoblástica aguda

AP-1: Proteína activadora 1

APC: Poliposis adenomatosa coli

AR: Receptor de andrógenos

ASB: Albúmina sérica bovina

ATP: Trifosfato de adenosina

Bcl-2: Familia de proteínas del linfoma de células B 2

bHLH: Básicos hélice-bucle-hélice

BLBC: Cáncer de mama de tipo basal

BRCA1: Gen 1 del cáncer de mama

BRCA2: Gen 2 del cáncer de mama

C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>FNaO<sub>8</sub>P: Fosfato de dexametasona

CCRF-CEM: Linfoblastos T humanos aislados de la sangre periférica de una niña caucásica de 4 años con leucemia linfoblástica aguda

CDK1: Quinasa dependiente de ciclina 1

CEM-ADD: Clones de linfoblastos T humanos aislados de la sangre periférica de una niña caucásica de 4 años con leucemia linfoblástica aguda que denotan un efecto “aditivo” del etopósido

CK 5/6: Citoqueratina 5 y 6

CM: Cáncer de mama

CO<sub>2</sub>: Dióxido de carbono

COX-2: Ciclooxigenasa-2

CTGF: Factor de crecimiento del tejido conectivo

DBD: Dominio central de unión al ADN

DCIS: Carcinoma ductal *in situ*

Dex: Dexametasona

DHEA: Dehidroepiandrosterona

E/M: Fenotipo híbrido epitelial/mesenquimatoso

ECM: Matriz extracelular

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico

eILC: Carcinoma lobular infiltrante

EpCAM: Molécula de adhesión de células epiteliales

ER: Receptor de estrógeno  
ERK1/2: Proteína quinasa 1 y 2 reguladas por señales extracelulares  
FTC-133: Cáncer folicular de tiroides  
GBM: Glioblastoma multiforme  
GC: Glucocorticoides  
GILZ: Cremallera de leucina inducida por glucocorticoides  
GLOBOCAN: Observatorio global del cáncer  
GR: Receptor de glucocorticoides  
GRE: Elementos de respuesta a los glucocorticoides  
GSK-3 $\beta$ : Glucógeno sintasa quinasa 3 beta  
H<sub>2</sub>O: Agua  
HER1: Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 1  
HER2: Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2  
HH: Hedgehog  
HPMC: Células mesoteliales peritoneales humanas  
HSP: Proteína de choque térmico  
IF: Filamentos intermedios  
IHQ: Inmunohistoquímica  
IL-2: Interleucina 2  
IL-3: Interleucina 3  
IL-6: Interleucina 6  
IL-8: Interleucina 8  
IMM: Membrana mitocondrial interna  
INCMNSZ: Instituto nacional de ciencias médicas y nutrición Salvador Zubirán  
INMEGEN: Instituto nacional de medicina genómica  
LBD: Dominio de unión al ligando  
LCIS: Carcinoma lobular *in situ*  
MC: Mineralocorticoides  
MCF 7: Células epiteliales humanas de cáncer de seno (Fundación del Cáncer de Michigan)  
MKP-1: Proteína quinasa fosfata-1 activada por mitógeno  
MMPs: Metaloproteinasas de matriz  
MR: Receptor de mineralocorticoides  
mtDNA: DNA mitocondrial  
MTDR: MitoTracker deep red

mtGR: Receptor de glucocorticoides mitocondrial  
NF- $\kappa$ B: Factor nuclear kappa beta  
nGRE: Elementos de respuesta negativa a los glucocorticoides  
NRs: Receptores nucleares  
NR3C1: Subfamilia de receptores nucleares 3 grupo C miembro 1  
NST: Carcinoma de tipo no específico  
NTD: Dominio N-terminal  
O<sub>2</sub>: Oxígeno molecular  
OM-1: Línea celular de carcinoma oral de células escamosas  
OMM: Membrana mitocondrial externa  
OXPHOS: Fosforilación oxidativa  
p38 MAPK: Proteínas quinasas p38 activadas por mitógenos  
PC3: Línea celular de cáncer de próstata  
PCNA: Antígeno nuclear de células en proliferación  
PDH: Piruvato deshidrogenasa  
PDK4: Piruvato deshidrogenasa quinasa 4  
PI3K: Fosfatidilinositol 3-quinasa  
PMM: Potencial de membrana mitocondrial  
PR: Receptor de progesterona  
pSER134: Anti-fosfo-BAD  
PVDF: Fluoruro de polivinilideno  
ROS: Especies reactivas de oxígeno  
RPM: Máquina de posicionamiento aleatorio  
SEM: Error estándar de la media  
SFB: Suero fetal bovino  
SFBd: Suero fetal bovino deslipidado  
SFBi: Suero fetal bovino inactivado  
SGK1: Quinasa 1 regulada por suero/glucocorticoides  
Slug: Represor transcripcional 2 de la familia Snail  
Snail: Represor transcripcional 1 de la familia Snail  
TBS: Solución salina con Tris  
TBS-T: Solución salina con Tris y con Tween-20  
TCF3: Factor de transcripción 3  
TEM: Transición epitelio-mesénquima

TEMc: Transición epitelio-mesénquima completa  
TEMp: Transición epitelio-mesénquima parcial  
TGF- $\beta$ : Factor de crecimiento transformante beta  
TGF- $\beta$ 1: Factor de crecimiento transformante beta 1  
TME: Transición mesénquima-epitelio  
TN: Triple negativo  
TNBC: Cáncer de mama triple negativo  
TNF: Factor de necrosis tumoral  
VDAC: Canales de aniones dependientes de voltaje  
VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular  
WB: Western blot  
ZEB1: Homeobox 1 de unión a la caja E del dedo de zinc  
ZEB2: Homeobox 2 de unión a la caja E del dedo de zinc  
ZO-1: Zonula occludens-1

## RESUMEN

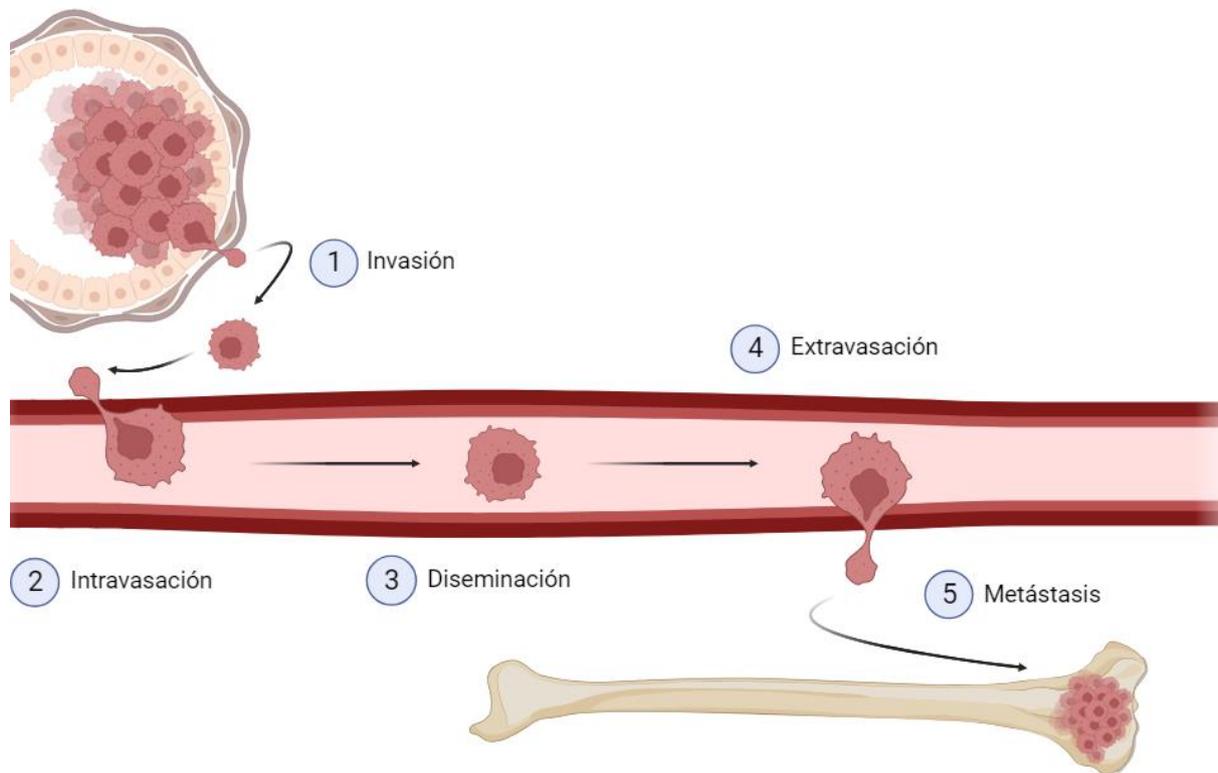
El cáncer de mama (CM) es el de mayor tasa de incidencia entre las mujeres en todo el mundo, posee la capacidad de invasión y diseminación para finalmente hacer metástasis. Los glucocorticoides (GC), como la Dexametasona (Dex) se usan ampliamente en el tratamiento del CM para aliviar los efectos eméticos producidos por la quimioterapia. La Dex se une al receptor de glucocorticoides (GR) y activa diferentes vías de señalización como Wnt, fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y factor nuclear kappa beta (NF- $\kappa$ B) que se correlacionan con la transición epitelio-mesénquima (TEM). La TEM es un proceso no binario que se caracteriza por la pérdida de adhesión celular, el aumento de la migración y la metástasis. Nuestro objetivo fue determinar si el tratamiento con Dex promueve la TEM en células de glándula mamaria MCF 7. Las células que se tiñeron con cristal violeta para realizar los ensayos de viabilidad también se observaron en microscopio de luz para determinar si presentaron cambios en la morfología, las células tratadas con dexametasona a diferentes concentraciones (0.1  $\mu$ M, 1  $\mu$ M y 10  $\mu$ M Dex) mostraron un cambio de fenotipo epitelial a mesenquimatoso y una disminución en la viabilidad celular. De igual manera, se realizaron ensayos de Cierre de Herida durante un lapso corto (1 h) y un lapso largo (5 días) y se tomó evidencia fotográfica a las 0 h, 24 h y 48 h. Las células estimuladas con 0.1  $\mu$ M y 1  $\mu$ M Dex durante un lapso corto y largo; y las células estimuladas con 10  $\mu$ M Dex durante un lapso corto mostraron una migración más lenta, mientras que las células estimuladas con 10  $\mu$ M Dex durante un lapso largo mostraron un aumento en la migración. Mediante ensayos de tinción con MitoTracker Deep Red (MTDR) se midió el potencial de membrana mitocondrial (PMM) en células MCF 7 estimuladas con 10  $\mu$ M Dex durante un lapso largo, se observó un incremento del PMM en las células estimuladas con la Dex. Se determinó la expresión de E-cadherina por medio de inmunoensayos Western Blot (WB), en células MCF 7 estimuladas con Dex a diferentes concentraciones y se observó una disminución en la expresión de E-cadherina. Por consiguiente, nuestros resultados mostraron que el tratamiento con Dex promueve cambios en la morfología celular, disminución en la viabilidad, un aumento en la migración celular, un aumento en el PMM y disminución en la expresión de E-cadherina. Esto se correlacionó con una posible transición epitelial-mesenquimal parcial (TEMP). Se recomienda realizar más estudios para reconocer cuales son las vías que activa o inhibe la unión de Dex/GR en las células de CM durante la TEMP.

## **ABSTRACT**

Breast cancer (CM) has the highest incidence rate among women worldwide, possessing the ability to invade and spread to eventually metastasize. Glucocorticoids (GC) such as Dexamethasone (Dex) are widely used in the treatment of BC to alleviate the emetic effects produced by chemotherapy. Dex binds to the glucocorticoid receptor (GR) and activates different signaling pathways such as Wnt, phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and nuclear factor kappa beta (NF- $\kappa$ B) that correlate to the epithelial-mesenchymal transition (TEM). TEM is a non-binary process characterized by loss of cell adhesion, increased migration and metastasis. Our objective was to determine whether treatment with Dex promotes TEM in MCF 7 mammary gland cells. The cells that were stained with crystal violet to perform the viability assays were also observed under a light microscope to determine if they presented changes in morphology; the cells treated with dexamethasone at different concentrations (0.1  $\mu$ M, 1  $\mu$ M and 10  $\mu$ M Dex) showed a change from epithelial to mesenchymal phenotype and a decrease in cell viability. Similarly, Wound Healing assays were performed for a short (1 h) and a long time span (5 days) and photographic evidence was taken at 0 h, 24 h and 48 h. Cells stimulated with 0.1  $\mu$ M and 1  $\mu$ M Dex for a short and long span; and cells stimulated with 10  $\mu$ M Dex for a short span showed slower migration, whereas cells stimulated with 10  $\mu$ M Dex for a long span showed increased migration. By MitoTracker Deep Red (MTDR) staining assays, mitochondrial membrane potential (PMM) was measured in MCF 7 cells stimulated with 10  $\mu$ M Dex for a long-time course, an increase in PMM was observed in Dex-stimulated cells. E-cadherin expression was determined by Western Blot (WB) immunoassay in MCF 7 cells stimulated with Dex at different concentrations and a decrease in E-cadherin expression was observed. Accordingly, our results showed that Dex treatment promoted changes in cell morphology, decreased viability, increased cell migration, increased PMM and decreased E-cadherin expression. This was correlated to a possible partial epithelial-mesenchymal transition (TEMp). Further studies are recommended to recognize which pathways activate or inhibit Dex/GR binding in CM cells during TEMp.

## INTRODUCCIÓN

El CM posee la capacidad de metastatizar, esta es la principal causa de muerte en pacientes femeninas con cáncer. La metástasis se caracteriza por el aumento de la migración celular, además de que es el principal proceso de invasión de las células cancerosas. En la metástasis las células cancerosas se propagan desde el sitio original o tumor primario, a otros sitios del cuerpo para formar un tumor secundario. Se requieren al menos cinco pasos para hacer metástasis: (1) la invasión de las células cancerosas en estructuras adyacentes; (2) el paso de las células cancerosas a los vasos sanguíneos o linfáticos conocido como intravasación; (3) la supervivencia de las células cancerosas en la sangre además de la superación de la vigilancia inmunitaria; (4) el escape de la circulación conocido como extravasación y (5) la implantación de las células cancerosas en un órgano blanco (Figura 1).



**Figura 1. Cascada metastásica**

Las células cancerosas epiteliales cambian su fenotipo a mesenquimatoso, de esta manera salen del tumor primario e invaden las membranas basales. Después las células migran a los vasos sanguíneos hasta llegar a un órgano blanco y hacer metástasis. Creado en Biorender.

La migración celular se define como el movimiento de las células individuales, este proceso se ve implicado en la embriogénesis, la organogénesis, la respuesta inflamatoria y la cicatrización de heridas. Se conocen dos tipos principales de migración: (1) migración celular individual y (2) migración celular colectiva (Grada *et. al.*, 2017; Lara-Reyes *et. al.*, 2022). La TEM es un proceso biológico que confiere a las células una mayor movilidad, esto se ve implicado en la supervivencia y la metástasis de las células cancerosas (Zhang *et. al.*, 2021a). En la TEM, las células epiteliales se transforman en células mesenquimales, éstas poseen la capacidad de migrar, invadir y diseminarse (Markopoulos *et. al.*, 2019). La TEM tiene relevancia en la cascada de metástasis del CM, las células cancerosas se reprograman y adquieren características similares a las células madre. Esto facilita sus capacidades migratorias e invasivas. En la TEM hay una pérdida de la expresión de la E-cadherina, esta proteína reduce la localización celular o el contacto célula-célula. Estudios mencionan que los niveles de E-cadherina en células cancerosas potencian la vía de señalización de Wnt/ $\beta$ -catenina. Por otra parte, hay una sobreexpresión de Vimentina y hay un cambio de expresión de E-cadherina a N-cadherina. La N-cadherina es un promotor de la TEM, ésta proteína contribuye al fenotipo metastásico de las células cancerosas (Martínez-Alonso, 2020). La TEM es reversible, las células mesenquimales pueden revertir su fenotipo a células epiteliales a través de un proceso denominado transición mesénquima-epitelio (TME) (Markopoulos *et. al.*, 2019). Los GC son hormonas esteroideas, éstas se liberan de forma circadiana en respuesta a factores estresantes (McNamara *et. al.*, 2018). La Dex es un GC sintético, se administra de forma rutinaria como terapia adyuvante en el CM. Se utiliza ampliamente en quimioterapia debido a sus efectos antieméticos duraderos, la Dex desencadena diferentes efectos y se correlaciona con resultados opuestos según el subtipo molecular del CM (Butz & Patócs, 2022; Zhang *et. al.*, 2021a).

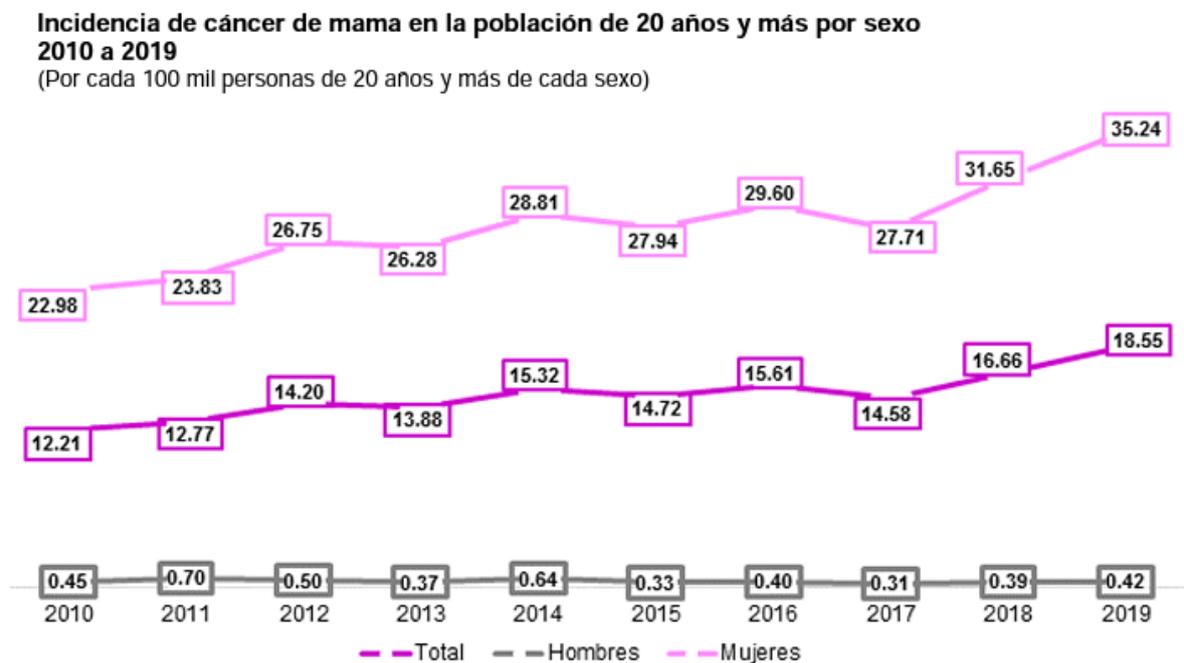
## MARCO TEÓRICO

### *Cáncer de mama*

El CM es una enfermedad de la glándula mamaria, se caracteriza por la proliferación descontrolada de células del epitelio glandular, puede originarse en diferentes partes del tejido mamario: conductos, lóbulos o tejido intermedio. Generalmente se origina en las células de los lobulillos o unidades lobulillares terminales del conducto colector, éstas son las unidades epiteliales funcionales de la glándula mamaria. El CM posee la capacidad de invasión y diseminación, además de desarrollar un proceso metastásico (Feng *et. al.*, 2018; López-López *et. al.*, 2022; Pérez-Calderas, 2022; Sarmiento-Salinas, 2020). El CM es una enfermedad crónico-degenerativa, heterogénea a nivel molecular, multifactorial, y en algunos casos hormonodependiente, en la cual están involucrados tanto factores genéticos como ambientales (Gutiérrez-Becerra, 2021; Li *et. al.*, 2022; Xing *et. al.*, 2022). Entre los principales factores de riesgo para desarrollar CM está el ser mujer y tener más de 40 años (OMS, 2021). En cuanto a otros factores está el historial familiar con antecedentes de CM, la diabetes, las mutaciones genéticas; éstas ocurren en el gen 1 del CM (BRCA1) y el gen 2 del CM (BRCA2) que codifican proteínas supresoras de tumores. Los factores de riesgo de tipo hormonal son: presentar una menarca temprana, menopausia tardía, primer embarazo en edad avanzada y la exposición prolongada a estrógenos a través de anticonceptivos y terapia hormonal. También existen factores modificables relacionados con el estilo de vida como: consumo de alcohol, tabaquismo, inactividad física, duración del sueño, dieta, obesidad y sobrepeso (Pérez-Calderas, 2022; Rojas-Sánchez, 2021; Sarmiento-Salinas, 2020).

Desde el 2020, el CM ha superado al cáncer de pulmón como el cáncer más común, diagnosticado entre las mujeres en todo el mundo y es la segunda causa de muerte (Chen *et. al.*, 2022; Ren *et. al.*, 2022; Xing *et. al.*, 2022). Anualmente se estima que más de 2 millones de mujeres desarrollan CM (Lopez-Knowles *et. al.*, 2022). En México el CM es la primera causa de muerte en mujeres (Rojas-Sánchez, 2021). En el 2019 se registraron 15 286 nuevos casos de CM en la población de 20 años y más, de los cuales 15 119 corresponden a mujeres y 167 corresponden a hombres. La tasa de incidencia del CM a nivel nacional es de 18.55 casos nuevos por cada 100 mil habitantes de 20 años y más. Se registraron 35.24 casos nuevos por cada 100 mil mujeres del mismo rango de edad, ésta incidencia es la más alta del 2010 al 2019. Mientras que en hombres se registraron 0.42 casos nuevos por cada 100 mil habitantes de 20 años y más (Figura 2) (INEGI, 2021). En el 2020, el Observatorio Global del Cáncer

(GLOBOCAN) registró al CM como el tipo de cáncer más común en México en mujeres de 20 años y más. Se estimaron 29, 919 casos nuevos en el año 2020, en base a la población registrada en el país (Figura 3) (GLOBOCAN, 2020).

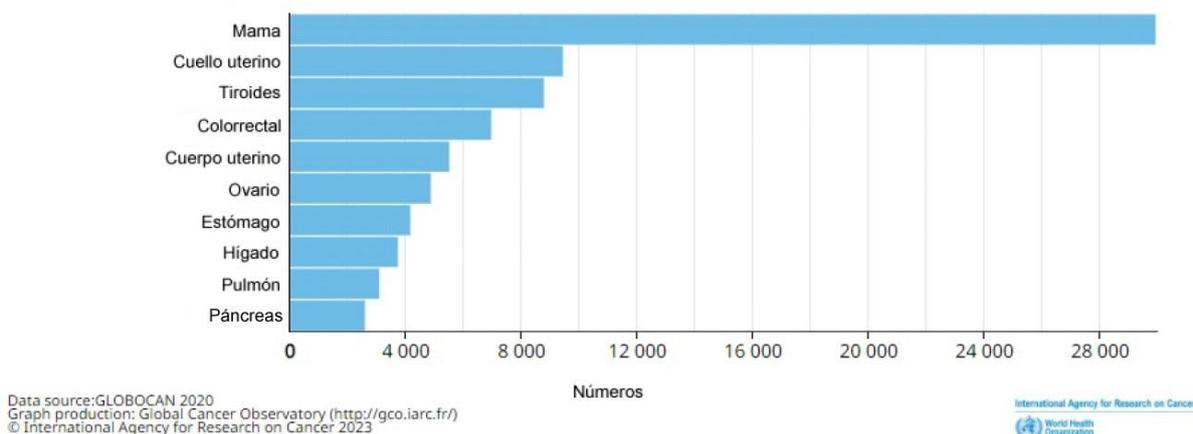


**Figura 2. Estadística de las Incidencias de cáncer de mama en México**

Mayor incidencia de CM en mujeres, se registran 35.24 casos nuevos por cada 100 mil mujeres de 20 años y más, en el 2019. Tomado de: INEGI, 2021.

Las pacientes en etapa terminal suelen presentar metástasis tumoral, siendo ésta la mayor causa de muerte (aproximadamente el 90%) (Chen *et. al.*, 2022). En el CM se produce la metástasis en: huesos, pulmones e hígado. Esta metástasis es diferente y depende de los subtipos de cáncer, en CM luminal en estado avanzado la metástasis suele darse en los huesos. Mientras que en CM de tipo basal (BLBC) y CM triple negativo (TNBC) tienden a desarrollar metástasis visceral en un estado temprano (Zhang *et. al.*, 2022). Es necesario continuar con el estudio e investigación de CM, establecer sus marcadores moleculares y celulares, y caracterizar los mecanismos de metástasis. Así como proponer terapias con los menores efectos adversos para los pacientes.

Número estimado de casos incidentes México, mujeres, mayores de 20 años



### Figura 3. Estimación de casos incidentes de cáncer de mama en mujeres en México

Estimación realizada por GLOBOCAN en 2020. El CM tiene la mayor incidencia en México comparado con otros tipos de cáncer. Tomado de: GLOBOCAN, 2020.

#### Clasificación del cáncer de mama

El CM puede clasificarse en varios subtipos de acuerdo con sus características histológicas y moleculares. Teniendo implicaciones en su pronóstico, tratamiento, terapia farmacológica, respuesta clínica e investigación. Histológicamente se pueden clasificar en: invasivos y preinvasivos. En el invasivo se encuentra el carcinoma de tipo no específico (NST) y el carcinoma lobular infiltrante (eILC), mientras que en el preinvasivo se encuentra el carcinoma ductal *in situ* (DCIS) y el carcinoma lobular *in situ* (LCIS) (Pérez-Calderas, 2022; Rojas-Sánchez, 2021).

La clasificación molecular del CM (Tabla 1), se hizo mediante inmunohistoquímica (IHQ), secuenciación y microarreglos de DNA. La expresión de receptores se identifica como: receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR) y factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2); y su ausencia se denomina triple negativo (TN). Además, se puede tomar en cuenta el grado histológico del tumor y la proteína nuclear Ki-67, denominada como marcador de proliferación celular. Los subtipos de cáncer son: Luminal A, Luminal B, HER2 y TN. El subtipo Luminal A es el más común, el menos agresivo y tiene un buen pronóstico con tratamiento hormonal; expresa el ER y por lo menos 20% del PR. Los cánceres de subtipo Luminal B tienen un pronóstico desfavorable, en la mayoría de los casos se requiere quimioterapia a diferencia del subtipo Luminal A; expresan ER, y pueden o no, expresar PR. La diferencia entre el subtipo Luminal A y Luminal B es la cantidad de proteína Ki-67; si tienen

menos del 14 % de células positivas para Ki-67, se clasifica como Luminal A. El subtipo HER2 es más agresivo y de crecimiento rápido, se trata con terapias dirigidas como Trastuzumab o Herceptin además de cirugía y tratamientos con quimioterapia. Las células tumorales poseen copias adicionales de HER2 y sus niveles de Ki-67 aumentan con mutaciones en p53. A través de pruebas de IHQ se reconocen: HER2 Luminal y HER2 Enriquecido. HER2 Luminal expresa ER, PR y HER2; tiene un índice de proliferación intermedio y un Ki-67 entre 15-30 %. Se le denomina tumor triple-positivo. HER2 Enriquecido tiene un Ki-67 alto; no expresa ER y PR, en consecuencia, no responde a hormonoterapia. El subtipo TN tiene patrones de expresión genética mioepitelial, expresa citoqueratina 5 y 6 (CK 5/6), y expresa el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), también conocido como HER1. Se subdivide en base a pruebas de IHQ adicionales que no suelen usarse en la práctica diaria: basal-like y no basal-like. Si expresa CK 5/6 y HER, se denomina Basal-like y al no expresar estos dos marcadores se le denomina No Basal-like (Feng *et. al.*, 2018; Horvath, 2021; Pérez-Calderas, 2022; Sarmiento-Salinas, 2020; Sócola & Lluma, 2016).

Subtipo	Luminales		HER2		TN	
	Luminal A	Luminal B	Luminal	Enriquecido	No basal-like	Basal-like
ER	+	+	+	-	-	-
PR	> 20 %	+/-	+/-	-	-	-
HER2	-	-	+	+	-	-
Ki-67	<14 %	14-30 %	>14 %	Alto	Alto	Alto
CK 5/6	-	-	-	-	-	+
HER1	-	-	-	-	-	+
Perfil genético	Alta expresión de genes epiteliales luminales y genes relacionados con ER.	Menor expresión de genes epiteliales luminales y genes relacionados con ER. Mayor expresión de genes relacionados con la proliferación y	Alta expresión de genes relacionados con HER2, baja expresión de genes relacionados con ER.		Alta expresión de genes de proliferación y de epitelio basal. Baja expresión de genes relacionados con HER2 y ER.	

		HER2, que las luminal A.				
Grado histológico	I y II	II y III	III	III	III	III
Mutaciones	PI3K, MAPKs y GATA3.	BRCA2, p53, Rb, Myc y FOXMI	HER2 amplificado	p53 (40-80 %) y HER2 amplificado		p53 (100 %) y BRCA1 (85 %)
Pronóstico	Bueno	Intermedio	Intermedio	Malo	Malo	
Tratamiento	Hormonoterapia	-Hormonoterapia -Quimioterapia -Terapia dirigida	-Hormonoterapia -Quimioterapia -Herceptin -Terapia dirigida	-Quimioterapia -Herceptin -Terapia dirigida	-Quimioterapia -Terapia dirigida limitada	
Respuesta a quimioterapia	Baja	Intermedia	Alta		Alta	
Frecuencia	50 %	15 %	20 %		15 %	

**Tabla 1. Clasificación molecular del cáncer de mama**

En esta tabla se muestran los subtipos del CM en base a estudios IHQ, además de sus principales características. Tomada de: Horvath, 2021.

### *Células MCF 7*

El Dr. Soule y sus colegas de la Fundación del Cáncer de Michigan, donde deriva su nombre “MCF 7”, aislaron células epiteliales humanas de cáncer de seno (adenocarcinoma), de tipo adherente; extraídas del derrame pleural metastásico de una mujer de raza caucásica de 69 años (Comsa *et. al.*, 2015; Sanabria, 2017). La línea celular MCF 7 es de subtipo molecular Luminal A con expresión positiva en: ER, PR y citoqueratina; sin sobreexpresión de HER2; no reactivo a marcadores mesenquimales como: desmina y vimentina; y posee una abundancia establecida del GR (Alam *et. al.*, 2017; Yao *et. al.*, 2020; Yu *et. al.*, 2020).

La línea celular MCF 7 es poco agresiva, no invasiva y se considera que tiene un bajo potencial metastásico. Al cultivarlas *in vitro* forman cúpulas y se presentan como células epiteliales que crecen en monocapa con un tiempo de proliferación de 36-48 h. Son adecuadas para las investigaciones sobre la resistencia a la terapia antihormonal debido a que son fáciles de

cultivar, además conservan la expresión de ER cuando son tratadas con terapia dirigida (Alam *et. al.*, 2017; Comsa *et. al.*, 2015).

### *Transición epitelio-mesénquima*

La TEM es un proceso biológico en el que las células epiteliales adquieren un fenotipo de células mesenquimales (Yu *et. al.*, 2020). El término TEM fue acogido por Greenburg y Hay en 1982 observaron que, al suspender células epiteliales de embriones de pollo en geles de colágeno, éstas adquieren la capacidad de alargarse e invadir la matriz extracelular (ECM) (Greenburg & Hay, 1982). Esta capacidad no solo se limita a las células de los tejidos embrionarios, sino que, puede observarse en la cicatrización de heridas y carcinogénesis. En la carcinogénesis la TEM transforma a las células cancerosas en metastásicas, esto se ve reflejado en el aumento de la movilidad, la invasión, la resistencia a la apoptosis y a la quimioterapia. Además de que conduce a la pérdida de adhesión celular y de polaridad celular. Debido a esto, se está considerando como una nueva diana para el descubrimiento de fármacos contra el cáncer. Sin embargo, aún faltan más estudios que identifiquen los impulsos clave de la TEM en el cáncer y el desarrollo de estrategias para abordarlo, y así detener el proceso metastásico (Jiang *et. al.*, 2020; Jusino *et. al.*, 2021; Yu *et. al.*, 2020).

La TEM se caracteriza por la pérdida de las uniones epiteliales y de polaridad apical-basal, dando como resultado la reorganización del citoesqueleto y cambios morfológicos. Estos cambios morfológicos se deben a la expresión de proteínas. La disminución del marcador de células epiteliales E-cadherina conduce a la pérdida de la función de barrera epitelial, la adhesión celular y la disminución en la proliferación intercelular (Jusino *et. al.*, 2021). El aumento de Vimentina conduce a una mayor migración celular, N-cadherina conduce a una transformación celular intermedia a fenotipo mesenquimatoso y la metaloproteinasa de matriz (MMPs) mejora la degradación de ECM y permite la invasión celular. La mayoría de estos cambios moleculares son producidos por familias de factores de transcripción de la TEM como: represor transcripcional 1 de la familia Snail (Snail), represor transcripcional 2 de la familia Snail (Slug), Homeobox 1 de unión a la caja E del dedo de zinc (ZEB1), Homeobox 2 de unión a la caja E del dedo de zinc (ZEB2), básicos hélice-bucle-hélice (bHLH), entre otros (Jusino *et. al.*, 2021; Steinbichler *et. al.*, 2020; Yu *et. al.*, 2020; Zhang *et. al.*, 2020). Snail media la TEM a través de la subregulación de moléculas de adhesión como E-cadherina, claudina y ocludina. Además, incrementa los marcadores mesenquimales como Vimentina, Fibronectina y Metaloproteinasas, las cuales aumentan la migración e invasión de las células (Benedetti &

Reyes, 2015). Snail, ZEB1 y ZEB2 se unen directamente a la región promotora de E-cadherina y reprimen la expresión de ésta (Ichikawa *et. al.*, 2022). El factor de transcripción 3 (TCF3), es un factor bHLH, éste se une a E-pal y E3, generando la supresión directa de la E-cadherina (Voutsadakis, 2016). Las vías de señalización que participan en el proceso de la TEM en células tumorales son Wnt, Hedgehog (HH), PI3K, NF- $\kappa$ B, factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) y señalización de Notch (Zhao *et. al.*, 2017).

### *Mitocondrias*

Las mitocondrias son orgánulos intracelulares que están involucradas en varios procesos celulares como la bioenergética celular, la apoptosis celular, la autofagia, la homeostasis del calcio, la inflamación y la fosforilación oxidativa (OXPHOS) (Bergman *et. al.*, 2016; Chernoiivanenko *et. al.*, 2014; Di Mambro *et. al.*, 2023; Matveeva *et. al.*, 2015; Yeon *et. al.*, 2022; Zhu *et. al.*, 2015). Son la principal fuente de energía y proporcionan más del 95 % de trifosfato de adenosina (ATP) necesario para el metabolismo celular (Luan *et. al.*, 2019).

Las mitocondrias están conformadas por dos membranas fosfolipídicas: (1) la membrana mitocondrial externa (OMM) y (2) la membrana mitocondrial interna (IMM), que delimitan a la mitocondria en dos espacios: la matriz y el espacio intermembranal. La OMM permite el paso de iones y pequeñas moléculas a través de canales de aniones dependientes de voltaje (VDAC). La IMM es permeable al agua (H<sub>2</sub>O), al oxígeno molecular (O<sub>2</sub>) y al dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). La selectividad en la permeabilidad de ambas membranas permite la formación de un gradiente electroquímico a través de la membrana que es fundamental para la producción de ATP (Di Mambro *et. al.*, 2023; Protasoni & Zeviani *et. al.*, 2021).

Las mitocondrias experimentan cambios en su número y morfología a través de procesos opuestos de fusión y fisión con el objetivo de generar una red de morfología mitocondrial específica de acuerdo con las necesidades de energía celular, el estado metabólico de la célula o para adaptarse a señales celulares. Esta dinámica mitocondrial permite el transporte y la distribución del contenido mitocondrial a través de la actividad óptima de OXPHOS, además de que mantiene la reserva de mitocondrias dentro de la célula. La dinámica mitocondrial forma parte de varios procesos celulares como el ciclo celular, la apoptosis, la migración celular, la mitofagia y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Adebayo *et. al.*, 2021; Luan *et. al.*, 2019; Protasoni & Zeviani *et. al.*, 2021).

El proceso de fusión mitocondrial consiste en la unión de dos mitocondrias que fusionan todos sus componentes (OMM, IMM, Matriz y Espacio Intermembranal). La fusión mitocondrial permite el intercambio de nutrientes y metabolitos, el mantenimiento del DNA mitocondrial (mtDNA), el intercambio genético y la complementación, dentro de la red mitocondrial. En el proceso de fisión mitocondrial una mitocondria se divide en dos mitocondrias. La fisión mitocondrial está relacionada con la herencia, la división celular, la distribución adecuada de las mitocondrias, la liberación de citocromo C durante la apoptosis y elimina los orgánulos dañados por la mitofagia (Adebayo *et. al.*, 2021; Begum & Shen, 2023; Protasoni & Zeviani *et. al.*, 2021; Rodrigues & Ferraz, 2020; Yapa, 2021).

Los defectos en la dinámica mitocondrial se relacionan con afecciones patológicas como el cáncer, las enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares. La hiperfusión se asocia con un mecanismo de defensa contra la autofagia en condiciones de estrés al aumentar la producción de ATP de manera temporal, bloquea la mitofagia y retrasa la muerte celular. Por el contrario, la interrupción de la fusión da como resultado la fragmentación mitocondrial que se asocia con la disfunción mitocondrial, este proceso es necesario para la motilidad mitocondrial y la mitofagia. Así mismo la disfunción mitocondrial inicia el proceso de envejecimiento y las enfermedades degenerativas neuronales (Adebayo *et. al.*, 2021; Peng *et. al.*, 2011; Protasoni & Zeviani *et. al.*, 2021).

Se utiliza MTDR para teñir las mitocondrias. MTDR es una sonda fluorescente de color lejano (700-750 nm), basada en carbocianina y no tóxica. También posee una fracción de cloro-metilo que reactiva al tiol para mostrar a largo plazo la distribución de las mitocondrias, y a corto plazo para cuantificar el PMM. Se usa para marcar químicamente y observar las mitocondrias en células vivas a través de microscopios de fluorescencia. Las ventajas de MTDR son la especificidad, la fotoestabilidad y la elevada sensibilidad al ser incorporado en diferentes protocolos (Allauca *et. al.*, 2019; Sargiacomo *et. al.*, 2021).

El PMM es el resultado de las transformaciones de redox que se asocian al ciclo de Krebs, sirve como forma intermedia de almacenamiento de energía y es empleado por la ATP sintasa para fabricar ATP. El PMM determina la viabilidad de las mitocondrias a través de un proceso de eliminación de mitocondrias inutilizadas, así mismo, es una fuerza motriz que ayuda al transporte de compuestos cargados, algunos de ellos son indispensables para la viabilidad mitocondrial. Para que las células tengan un funcionamiento celular normal, éstas deben

mantener niveles estables de ATP y PMM intracelular (Zorova *et. al.*, 2018). Las alteraciones en el PMM son un indicador fiable del estado funcional de una célula. En la apoptosis, los poros de la membrana mitocondrial se abren lo que genera una pérdida del PMM (Zhu *et. al.*, 2015). También se sabe que la familia de proteínas del linfoma de células B 2 (Bcl-2) forma parte de la vía apoptótica asociada a las mitocondrias, su regulación a la baja conduce a la pérdida del PMM y desencadena la activación de la Caspasa-9 y Caspasa-3 (Gao *et. al.*, 2017). Las mitocondrias con un alto PMM tienen mayor probabilidad de someterse a la fusión en comparación de las mitocondrias con un bajo PMM. Mientras que en la fisión se generan mitocondrias con un bajo PMM (Begum & Shen, 2023).

La Vimentina es conocida por tener un fenotipo mesenquimatoso en los cánceres, ésta interactúa con la OMM para controlar la actividad de la cadena respiratoria y la producción de ATP. Su sobreexpresión estimula la migración celular y mejora el PMM (Valaee *et. al.*, 2017). La Vimentina interactúa con los filamentos intermedios (IF) del citoesqueleto, la parte N-terminal de la Vimentina contiene secuencias responsables de la interacción de Vimentina-IF con las mitocondrias, dando como resultado la disminución de la motilidad mitocondrial, la elevación del PMM y la estimulación de OXPHOS. Esto puede ocurrir por diversas razones como el aumento en la generación del PMM a través de la cadena respiratoria; un aumento en la hidrólisis de ATP producido en la glucólisis debido a que se produce una reacción inversa por la ATP-sintasa; o una disminución en la utilización de energía del potencial por la ATP-sintasa (Chernoivanenko *et. al.*, 2014; Matveeva *et. al.*, 2015).

### *Migración*

La migración celular es un proceso en donde las células cambian en un entorno determinado y ejecutan su función, de esta manera, las células son capaces de recibir señales en su entorno y migran hacia ellas (Pijuan *et. al.*, 2019; SenGupta *et. al.*, 2021). Es esencial en procesos como el desarrollo embrionario (gastrulación y morfogénesis), el desarrollo del sistema nervioso, la homeostasis tisular, la respuesta inmune, la metástasis del cáncer, la inflamación y la cicatrización de heridas (Cappiello *et. al.*, 2018; Freitas *et. al.*, 2021; Justus *et. al.*, 2014; Pijuan *et. al.*, 2019; Trepát *et. al.*, 2012; Yamada & Sixt, 2019). La deficiencia de las células para migrar conduce a errores durante el desarrollo neuronal vinculados a déficits cognitivos, heridas crónicas que no cicatrizan y deficiencias inmunológicas. Cuando la migración está mal dirigida o inicia de manera incorrecta genera cáncer metastásico invasivo, enfermedad autoinmune y fibrosis (SenGupta *et. al.*, 2021).

La migración celular puede ser medida a través de dos métodos de fácil acceso y uso común como lo son: a) el ensayo de Cierre de Herida y b) el ensayo de migración e invasión celular de Transwell. El Cierre de Herida replica algunas características de la migración celular que ocurren *in vivo*, para esto, se crea una herida artificial en una monocapa de células confluentes mediante un rasguño. Así las células comienzan a migrar perpendicularmente al borde de la herida hasta restablecer los contactos celulares, de esta manera, se puede estudiar las interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular durante la migración celular. La velocidad del cierre de la herida y la migración se cuantifica tomando fotografías en varios intervalos de tiempo con un microscopio invertido y, por último, las imágenes se comparan para calcular la migración a través de programas como ImageJ. Por otro lado, el ensayo de migración e invasión celular de Transwell mide la capacidad de motilidad celular e invasividad hacia un gradiente quimioatrayente (Freitas *et. al.*, 2021; Justus *et. al.*, 2014).

La última causa de muerte en el 90 % de los pacientes con cáncer, es la metástasis. La cascada metastásica está regulada por factores intrínsecos y extrínsecos. Las células cancerosas se desprenden del tumor primario y migran a través de la ECM, así las células invasivas acceden a los vasos sanguíneos o linfáticos y viajan por el cuerpo hasta establecer nuevas colonias tumorales en sitios distantes. Para ello, las células cancerosas se adaptan a un nicho tumoral dinámico, así como al microambiente de tejido extraño (Freitas *et. al.*, 2021; Pérez-Kerkvliet *et. al.*, 2020). La migración e invasión celular consume mucha energía al responder dinámicamente a los cambios mecánicos en la ECM. Las células que migran reciben señales mecánicas y estructurales dando como resultado la adaptación bioenergética de éstas. En el cáncer hay una reprogramación metabólica y una bioenergética alterada, y se ha propuesto que las células cancerosas responden a las necesidades de energía fluctuantes a través de la adaptación del metabolismo, al estar en un microambiente con señales mecánicas variables durante la cascada de invasión-metástasis. En los tumores se observa el “efecto Warburg”, donde el metabolismo se ve alterado y favorece la glucólisis sobre OXPHOS dando como resultado una mayor captación de glucosa. Las células cancerosas poseen niveles mejorados de glucólisis, con una producción de lactato anormalmente alta aún en ausencia de condiciones hipóxicas (Trepap *et. al.*, 2012; Zanotelli *et. al.*, 2021).

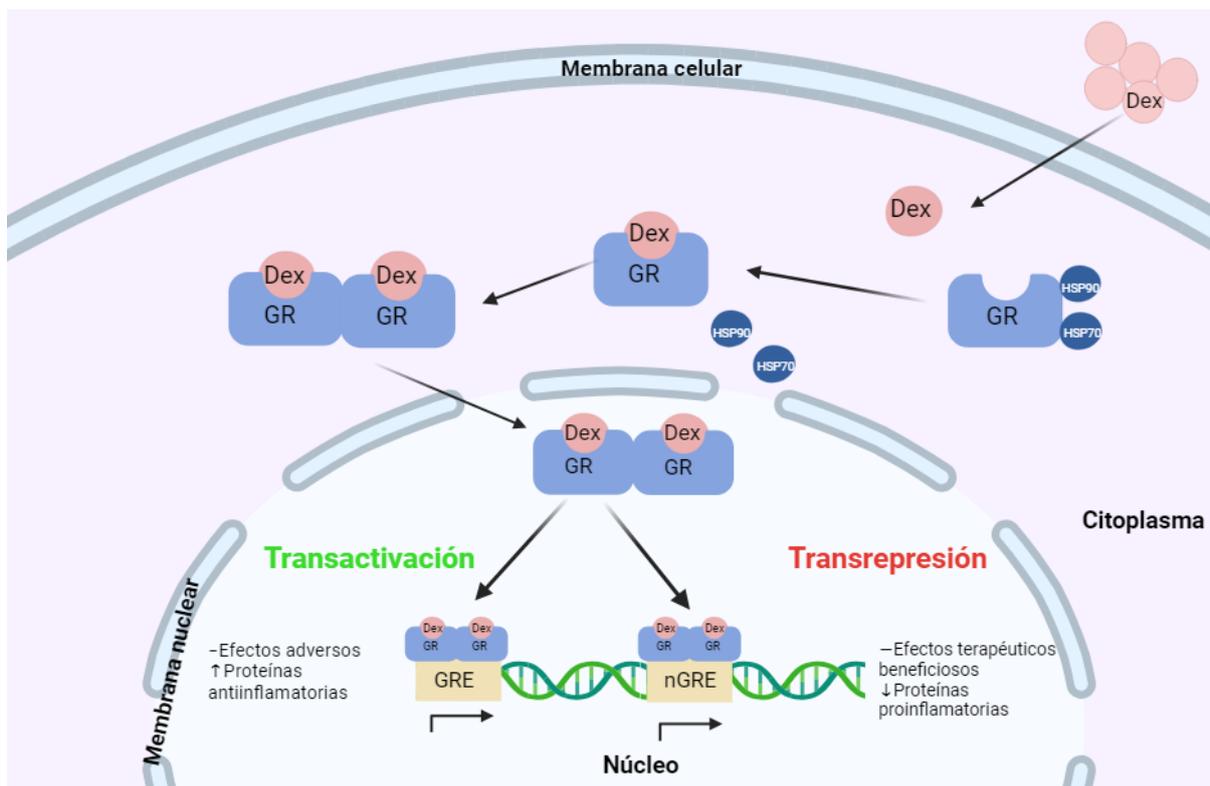
### *Glucocorticoides*

Los corticosteroides son secretados en la corteza adrenal, éstos se dividen en: GC y mineralocorticoides (MC). Éstos se secretan al activar el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, en primer lugar, se activa el hipotálamo por factores tales como: la inflamación, la infección o el estrés emocional. En el hipotálamo se produce la hormona liberadora de corticotropina, la cual actúa en la hipófisis anterior, en ésta, se induce la síntesis y liberación de la hormona adrenocorticotropa (Cruz, 2019).

Los GC son hormonas esteroideas sintetizadas principalmente en la corteza de la glándula suprarrenal (Nicolaidis *et. al.*, 2020; McNamara *et. al.*, 2018; Timmermans *et. al.*, 2019) con la aldosterona y la dehidroepiandrosterona (DHEA). Estas hormonas son sintetizadas por diferentes enzimas esteroideogénicas en las mitocondrias de la zona glomerulosa, la zona fasciculada y la zona reticular de la corteza suprarrenal. Los GC, la aldosterona y la DHEA se sintetizan a partir del mismo precursor, el colesterol. Los GC se forman en la corteza suprarrenal, liberándose de forma circadiana en respuesta a factores estresantes: ambientales y fisiológicos. Los GC se encuentran en muchos procesos fisiológicos como el metabolismo, el equilibrio hídrico y electrolítico, el crecimiento, la función cardiovascular, estado de ánimo y las funciones cognitivas, la reproducción y desarrollo (Timmermans *et. al.*, 2019), la regulación energética, la respuesta inmunitaria, la proliferación y diferenciación celular (McNamara *et. al.*, 2018).

Los GC poseen dos actividades principales en la transcripción de los genes, éstas son: la vía directa o transactivación y la vía indirecta o transrepresión (Nicolaidis *et. al.*, 2020). En la transactivación hay un aumento en la expresión de proteínas antiinflamatorias como lo son, la proteína quinasa fosfata-1 activada por mitógeno (MKP-1), la anexina 1 y la cremallera de leucina inducida por glucocorticoides (GILZ), estas proteínas controlan la inflamación y bloquean la transcripción de diferentes partes de los genes inflamatorios. Mientras que en la transrepresión disminuye la producción de proteínas proinflamatorias como las citocinas: factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina 2 (IL-2), interleucina 3 (IL-3) e interleucina 6 (IL-6); las quimiocinas (eotaxina), la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2), las moléculas de adhesión (molécula de adhesión intercelular 1) y la proteína inflamatoria de los macrófagos (Ponticelli & Locatelli, 2018; Yang *et. al.*, 2021b) (Figura 4).

A nivel clínico/farmacológico, los genes regulados por la vía de transactivación están asociados al control de procesos metabólicos de los GC. Se ha correlacionado la transactivación a los efectos adversos de los GC como: retraso del crecimiento, síndrome de Cushing, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus manifiesta, obesidad central, osteoporosis y atrofia muscular. Algunos de estos eventos están sujetos a una regulación compleja que involucra al menos o parcialmente mecanismos de transactivación (Ponticelli & Locatelli, 2018; Presman, 2019; Nicolaidis *et. al.*, 2020). Por otro lado, los genes regulados por la vía de transrepresión se asocian a efectos antiinflamatorios e inmunosupresores (Presman, 2019). Generando efectos terapéuticos beneficiosos como, la supresión de la inflamación y la actividad inmune, y la inducción de la apoptosis de varias células/tejidos neoplásicos (Nicolaidis *et. al.*, 2020).



**Figura 4. Efecto genómico de los glucocorticoides**

Los GC atraviesan la membrana citoplasmática y se unen a su GR. La unión GR/GC se dimeriza y transloca al núcleo en donde se une a elementos de respuesta a GC específicos (GRE) y a elementos de respuesta negativa a GC (nGRE) para llevar a cabo mecanismos de transactivación y transrepresión respectivamente. Creado en Biorender.

Las funciones principales de los GC consisten en modular el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y lípidos, y preservar las funciones cardiovascular, inmune, renal, muscular,

endocrina y de sistema nervioso (Cruz, 2019). Los GC son indispensables en el mantenimiento del estado de reposo ante las respuestas al estrés, también tienen propiedades antiinflamatorias debido a su efecto inhibitorio sobre NF- $\kappa$ B. Por consiguiente, se usan para tratar enfermedades linfoproliferativas, alergias, (Nicolaidis *et. al.*, 2020), asma, suprimir la inflamación crónica en la artritis reumatoide (Afshari *et. al.*, 2022), enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, trastornos autoinmunes y tumores malignos (Feger *et. al.*, 2021; Nicolaidis *et. al.*, 2020). Para que los GC ejerzan sus efectos fisiológicos y terapéuticos, éstos deben de unirse al GR (Timmermans *et. al.*, 2019).

El GR es una proteína de la superfamilia de receptores nucleares (NRs), en los NRs también se encuentra el ER, el PR, el receptor de andrógenos (AR) y receptor de mineralocorticoides (MR) (Timmermans *et. al.*, 2019). El nombre genérico del GR es “subfamilia de receptores nucleares 3 grupo C miembro 1: NR3C1”. El GR es una proteína modular, está organizado en tres dominios estructurales: un dominio N-terminal (NTD), un dominio central de unión al ADN (DBD), y la porción C-terminal, llamada dominio de unión al ligando (LBD) (Presman, 2019). El GR humano consta de 777 residuos de aminoácidos, éste se expresa de manera ubicua en casi todos los tejidos y órganos humanos, incluida las células madre neurales (Nicolaidis *et. al.*, 2020). El GR media diversas acciones de los GC como un factor de transcripción dependiente de ligando y en su forma inactiva se localiza principalmente en el citoplasma, forma el complejo GR/proteína de choque térmico (HSP). Al unirse la hormona al GR comienzan una serie de alteraciones conformacionales de este, que son seguidas por la liberación del GR del complejo GR/HSP y dan como resultado la formación del complejo GR/GC. Este complejo se dimeriza y se desplaza desde el citoplasma hasta el núcleo donde se transloca. En el núcleo, el complejo GR/GC se une directamente a los elementos de GRE, en las regiones promotoras y da como respuesta la regulación positiva (GRE) o negativa (nGRE) de la transcripción de genes diana del GR al interactúa físicamente con otros factores de transcripción, como el NF- $\kappa$ B y la proteína activadora 1 (AP-1) (Karra *et. al.*, 2023; Nicolaidis *et. al.*, 2020; Yao *et. al.*, 2020).

El único GC natural, es el cortisol. La industria farmacéutica ha desarrollado GC sintéticos en base a la estructura de los GC endógenos: cortisol e hidrocortisol. En estas modificaciones estructurales, se reemplazaron las cadenas laterales, dando como resultado los GC sintéticos como: prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, betametasona (Cruz, 2019), fluticasona, budesonida y Dex. Estos GC sintéticos poseen características optimizadas para su

uso médico, son mejores activadores del receptor que el cortisol (4x-80x más), también poseen especificidad, los GC endógenos activan tanto GR como MR en cambio los GC sintéticos actúan (casi) exclusivamente sobre el GR (Timmermans *et. al.*, 2019).

#### *Papel de la Dexametasona en el cáncer*

La Dex se usa en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, para prevenir náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (Feger *et. al.*, 2021), alivia los efectos secundarios de la quimioterapia como: fatiga, pérdida de apetito, tos, hipodipsia e insomnio. También posee un efecto antiinflamatorio en el edema asociado con metástasis craneales y espinales e inhibe la proliferación celular en neoplasias hematológicas malignas (Afshari *et. al.*, 2022).

En oncología, la Dex se ha considerado como quimiosensibilizador o agente antiproliferativo en ciertos tipos de cáncer. La Dex ayuda a combatir los tumores malignos y mejora la respuesta a la terapia (Afshari *et. al.*, 2022). En el tumor de próstata *in vitro* e *in vivo*, la Dex reprimió el crecimiento, al disminuir la producción de factores proinflamatorios: IL-6, interleucina 8 (IL-8), NF- $\kappa$ B, proteína quinasa 1 y 2 reguladas por señales extracelulares (ERK1/2), así la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). NF- $\kappa$ B media el efecto antiinflamatorio de la Dex, y es responsable de la activación de factores proinflamatorios: TNF, IL-1 $\beta$  e IL-6. Existen preocupaciones por el uso generalizado de GC durante el tratamiento del cáncer, hay estudios que indican la inducción de resistencia a la quimioterapia, la promoción de la metástasis del cáncer y mayor riesgo de cáncer de piel y linfoma no Hodgkin (Yao *et. al.*, 2020).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los GC son hormonas esteroideas sintetizadas principalmente en la corteza de la glándula suprarrenal y se asocian a efectos adversos y a efectos antiinflamatorios e inmunosupresores: generan efectos terapéuticos beneficiosos. Para que los GC ejerzan sus efectos fisiológicos y terapéuticos, éstos deben unirse a su GR. La Dex es un glucocorticoide sintético, se usa para aliviar los efectos eméticos producidos por la quimioterapia. La Dex regula la expresión génica de moléculas críticas para la bioseñalización a través de la activación de GR. En el CM, la Dex media diferentes comportamientos del GR a través de la unión al DNA a GRE que puede resultar en una regulación negativa de la transcripción, denominados nGRE y en otros sitios (McNamara *et. al.*, 2018). Se ha asociado a Dex con desarrollo de resistencia a la quimioterapia y la estimulación de la proliferación celular en el CM y de pulmón, cánceres urológicos, y glioblastoma multiforme (GBM). Se propuso que la activación mediada por GR de las vías de señalización de proliferación AKT, proteínas quinasas p38 activadas por mitógenos (p38 MAPK) y glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK-3 $\beta$ ) es el mecanismo responsable de los efectos proliferativos de Dex sobre las células tumorales. Así demostraron el efecto proliferativo de Dex en el carcinoma mamario y de pulmón, el sarcoma de Ewing, el rabdomiosarcoma y el GBM. Se ha demostrado que Dex induce la proliferación y la invasión de líneas celulares de cáncer de colon metastásico mediante la estimulación de GR y el aumento de la expresión de la quinasa dependiente de ciclina 1 (CDK1). Ensayos clínicos han sugerido que los GC aumentan el potencial metastásico y reducen la respuesta a la terapia en tumores sólidos. Se ha demostrado que Dex promueve la progresión del cáncer de páncreas al potenciar la TEM inducida por el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- $\beta$ 1). Por otra parte, se ha informado que Dex inhibe la TEM inducida por TGF- $\beta$ 1, así como la migración de células de cáncer colorrectal humano (Afshari *et. al.*, 2022). En el CM y cáncer de vejiga, la Dex tiene la capacidad de revertir la TEM, ésta es vital en la progresión del cáncer y la metástasis (Yao *et. al.*, 2020). En general, el uso de Dex tiene aspectos beneficiosos y peligrosos. Esto la ha convertido en un “arma de doble filo” en el tratamiento del cáncer. Es de vital importancia investigar si Dex afecta la supervivencia general, de qué manera lo hace y cuáles son sus efectos directos contra las células tumorales.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los efectos de Dex en células de glándula mamaria MCF 7?

## **HIPÓTESIS**

Si en diversos tipos de cáncer la dexametasona induce la TEM, entonces esperamos que este glucocorticoide induzca TEM en células de cáncer de mama MCF 7.

## **OBJETIVO GENERAL**

- Determinar si Dex promueve la TEM en células de glándula mamaria MCF 7

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar la TEM en células MCF 7, estimulando con Dex a diferentes concentraciones mediante ensayos de viabilidad.
- Determinar si hay un cambio en la migración de células MCF 7, estimulando con Dex a diferentes concentraciones en diferentes lapsos: corto (1 h) y largo (5 días), mediante el ensayo de Cierre de Herida.
- Determinar la activación mitocondrial de células MCF 7, estimulando con Dex mediante la tinción fluorescente con MTDR.
- Determinar los niveles del marcador epitelial (E-cadherina) en células MCF 7, estimulando con Dex a nivel proteína mediante WB.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### ***Materiales***

Las células MCF 7 y MTDR se obtuvieron del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN). El medio de cultivo celular, el suero fetal bovino (SFB) y el fosfato de dexametasona ( $C_{22}H_{28}FNaO_8P$  7.7458 mM) (Marca del Ahorro, México), se obtuvieron del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

### ***Cultivo celular***

Las células MCF 7 se sembraron en medio RPMI-1640 sin rojo fenol (SIGMA, Aldrich, UK), y se le adicionó anfotericina 1 mL/L, gentamicina 1 mL/L y antibacteria/antimicótico 5 mL/L. Las soluciones que se emplearon para el cultivo celular se esterilizaron con membrana de filtración de 0.22  $\mu$ m (Millipore, Merck, USA). El medio de cultivo se suplementó al 5% (v/v) con suero fetal bovino (HyClone, USA), que se inactivó (SFBi) a 56 °C durante 30 min con la

finalidad de eliminar las proteínas del complemento. Las células se incubaron a 37 °C en una atmósfera humidificada de 5% de CO<sub>2</sub> y 100% de humedad relativa.

En los ensayos con células MCF 7 estimuladas con Dex se utilizó medio de cultivo libre de estructuras esteroideas que pudieran competir contra Dex que se utilizó para estimular las células MCF 7, por esta razón se usó medio de cultivo RPMI-1640 sin rojo de fenol, que se suplementó con suero fetal bovino deslipidado (SFBd), al 2 %. Para el SFBd, en 500 mL de H<sub>2</sub>O estéril se agregó 1.19 g HEPES (10 mM) o 1.3 g HEPES-Sal de Sodio, 4.39 g NaCl (150 mM) y 750 µL MgCl<sub>2</sub> (500 mM; final 0.750 mM) pH 7.4, después se agregó 12.5 g Carbón activado (2.5%) y 0.125 g Dextrán. En agitación media toda la noche, en refrigeración. Al día siguiente, se centrifugó a 2,000 rpm durante 10 min en frío. Al botón de carbón activado se le agregó 500 mL de SFBi, se resuspendió sin generar burbujas. Se dejó en agitación media toda la noche, en refrigeración. Al día siguiente, se centrifugó a 7,000 rpm durante 1 h en frío. Se esterilizó el SFB-CarbónAct con membrana de filtración de 0.22 µm.

#### ***Ensayo de viabilidad celular por tinción con Cristal Violeta***

Durante el ensayo de cristal violeta se tiñen las células adheridas a la caja, las cuales son consideradas como células viables. Las células desprendidas y por lo tanto no teñidas serán consideradas como no viables. Las células se sembraron en placas de 48 pozos (Corning, USA), a una densidad celular inicial de  $30 \times 10^3$  células/pozo en 500 µL/pozo con medio de cultivo al SFBi 5%. A las 48 h se retiró el medio de cultivo por aspiración y se estimuló a diferentes concentraciones de Dex (0 µM, 0.1 µM, 1 µM, 10 µM, 100 µM y 1000 µM), en medio de cultivo al SFBd 2%. Al terminar el tratamiento con la Dex, se retiró el medio de cultivo por aspiración y se fijó con 200 µL/pozo de medio de fijación (Glutaraldehído (SIGMA, USA) al 1.1% en medio de cultivo DMEM (GIBCO, USA), al 2 % de SFBi, durante 20 min y posteriormente se fotografió las células, en un microscopio Eclipse, TS100 (Nikon, TMS).

La viabilidad de las células MCF 7 después de tratarlas con o sin Dex a diferentes concentraciones, se midió con un ensayo de tinción con cristal violeta (0.1% de cristal violeta en ácido fórmico 200 mM pH 6, filtrado con papel Whatman 3M). Ya que las células se fijaron, se lavaron a chorro de agua y se dejaron secar al aire libre. Las células adheridas y fijadas al pozo se tiñeron con 200 µL/pozo de cristal violeta durante 25 min. Posteriormente se lavaron los pozos a chorro de agua indirecto para eliminar el exceso de cristal violeta y se dejaron secar las células al aire libre. El cristal violeta de los pozos se extrajo con 500 µL/pozo de ácido

acético al 10% (v/v). En placas de 96 pozos (Corning, USA) se colocó 150  $\mu$ L de esta mezcla y 50  $\mu$ L de ácido acético al 10% (1:3). La densidad óptica se leyó a 595 nm en un lector de microplacas Multiskan Go (Thermo Scientific).

### ***Cierre de Herida***

El Cierre de Herida se utilizó para investigar la cicatrización de heridas y los efectos de la interacción célula-matriz y célula-célula en la migración celular, con este ensayo se midió la velocidad a la que las células en una monocapa celular migran para llenar un espacio sin células. Se tuvieron dos lapsos para el Cierre de Herida: corto (1 h) y largo (5 días). En ambos lapsos, las células se sembraron en cajas Petri 60, éstas tienen de medida 15 x 60 mm (P60) (TrueLine, USA), a una densidad inicial de  $85 \times 10^4$  células en 4 mL en medio de cultivo al SFBi 5%. En el lapso largo, se retiró el medio de cultivo por aspiración a las 48 h, se lavó dos veces con PBS y posteriormente se estimuló a diferentes concentraciones de Dex (0  $\mu$ M, 0.1  $\mu$ M, 1  $\mu$ M, 10  $\mu$ M), en medio de cultivo al SFBd 2%. El tratamiento duró 5 días y cada 48 h se reemplazó el estímulo. En el día 5 las células alcanzaron el 80-90% de confluencia, respectivamente se hizo una herida que permitió visualizar la migración de las células MCF 7. Las células se lavaron con PBS (NaCl 137 mM, KCl 2.7 mM,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  4.3 mM,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  1.4 mM, pH 7.2-7.4), posteriormente se hizo un raspado con una punta de micropipeta estéril de 200  $\mu$ L. Se crearon heridas de aproximadamente 1 mm de ancho. Nuevamente se hicieron dos lavados con PBS para eliminar restos celulares. Después se colocó el estímulo correspondiente a cada P60 y se tomaron fotos a las 0 h, 24 h y 48 h. En el lapso corto, se mantuvieron las células con SFBd 2% y en el día 5 se lavaron con PBS dos veces y posteriormente se estimularon las células a diferentes concentraciones de Dex (0  $\mu$ M, 0.1  $\mu$ M, 1  $\mu$ M, 10  $\mu$ M) durante 1 h. Después se retiró el estímulo por aspiración, de igual forma que en el estímulo largo las células se lavaron con PBS, posteriormente se hizo una herida y nuevamente se hicieron dos lavados con PBS. Se colocó SFBd 2 % y se tomaron fotos a las 0 h, 24 h y 48 h. En ambos lapsos (corto y largo), las células se fijaron con 2 mL de medio de fijación durante 20 min. Por último, las imágenes se analizaron con el programa ImageJ y se utilizó el plugin wound healing size tool.

### ***Tinción de mitocondrias con MitoTracker Fluorescent Dye***

La tinción con MTDR (Life Technologies, USA) es una tinción específica que mide el PMM. Las moléculas se difunden a través de la membrana plasmática y se unen específicamente a los lípidos de membrana de las mitocondrias funcionales. Las células se sembraron en cubreobjetos, éstos tienen una medida aproximada de 1 cm de diámetro. Se colocaron tres cubreobjetos dentro de una caja de 6 pozos (Corning, USA), éstas tienen de medida 85.4 x 127.6 x 20.2 mm. Se sembraron a una densidad inicial de  $50 \times 10^4$  células por caja de 6 pozos, en medio de cultivo al SFBi 5%. Al igual que con el cierre de herida, las células MCF 7 se estimularon con Dex ( $0 \mu\text{M}$  y  $10 \mu\text{M}$ ) durante 5 días, en medio de cultivo al SFBd 2% y cada 48 h se reemplazó el estímulo. En el día 5 de tratamiento las células alcanzaron el 50-70% de confluencia y se tiñeron, para ello en una caja de 12 pozos se colocó 1 mL de PBS por pozo, y se colocó un cubreobjetos. Se retiró el PBS por aspiración y se agregó 1 mL de la disolución con MTDR ( $2 \text{ nM MTDR} / 10 \text{ mL PBS}$ ). Se incubó a temperatura ambiente, durante 5 min y se cubrió de la luz con papel aluminio. Ya que se fijaron se colocaron en portaobjetos para esto se lavó con 1 mL de PBS dos veces y después se lavó con 1 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ . En un portaobjetos se colocó el cubreobjetos boca abajo, se observó en un microscopio de epifluorescencia y se fotografió (Zeiss Axio Scope.A1). Por último, las imágenes se analizaron con el programa ImageJ.

### ***Western Blot***

El WB o inmunoblot permite reconocer anticuerpos por antígenos que se absorben en una membrana. Se utilizó para detectar proteínas específicas en una muestra biológica. Se tuvieron dos lapsos para WB: corto (1 h) y largo (5 días). En ambos lapsos, las células se sembraron en P60, a una densidad inicial de  $75 \times 10^4$  células en 4 mL en medio de cultivo al SFBi 5%. En el lapso largo, se retiró el medio de cultivo por aspiración a las 48 h y se estimuló a diferentes concentraciones de Dex ( $0 \mu\text{M}$ ,  $0.1 \mu\text{M}$ ,  $1 \mu\text{M}$ ,  $10 \mu\text{M}$ ), con medio de cultivo al SFBd 2%. El tratamiento duró 5 días y cada 48 h se reemplazó el estímulo. En el lapso corto, se mantuvieron las células con SFBd 2% y en el día 5 se estimularon las células a diferentes concentraciones de Dex ( $0 \mu\text{M}$ ,  $0.1 \mu\text{M}$ ,  $1 \mu\text{M}$ ,  $10 \mu\text{M}$ ) durante 1 h. En el día 5 para ambos lapsos se realizó la extracción de proteínas totales a cada uno de los cultivos estimulados. Las células se lavaron dos veces con PBS, después se lisaron en un amortiguador RIPA (Tris 50 mM, EDTA 5 mM, NaCl 150 mM, Nonidet-40 al 0.5%, PMSF 1 mM, pH= 8,0). Se centrifugó a 14,000 rpm durante 12 min a  $4^\circ\text{C}$  para eliminar los restos celulares. La concentración de proteína en el lisado celular total se midió con el ensayo de Bradford mediante una curva patrón de albúmina

sérica bovina (ASB) como estándar. Las muestras de proteína se diluyeron con un amortiguador de carga Laemmli 5X (Tris-HCl 125 mM, pH 6.8, SDS 1% v/w, glicerol 10% v/v, azul de bromofenol 0.1% w/v,  $\beta$ -mercaptoetanol 2% v/v). Para la inmunotransferencia se cargó una cantidad igual de proteína (30  $\mu$ g) en un gel SDS-PAGE al 7.5 % de acrilamida y se transfirió a la membrana de fluoruro de polivinilideno (PVDF). Las membranas se bloquearon con leche descremada 5 % con un buffer de solución salina con Tris (TBS) y 0,1% de Tween-20 (TBS-T) a temperatura ambiente durante 1 h, se incubaron durante la noche a 4 °C con el anticuerpo primario anti-E-cadherina (1:250 diluido, 135 kDa) y Actina (1:10,000 diluido, 42 kDa). Posteriormente, las membranas se lavaron tres veces con TBS-T durante 10 min cada una y se incubaron con el anticuerpo secundario IgG anti-ratón (1:10,000 diluido), durante 45-60 min a temperatura ambiente. Las proteínas de interés se visualizaron por quimioluminiscencia con el Equipo Fusion Fx y las muestras se normalizaron.

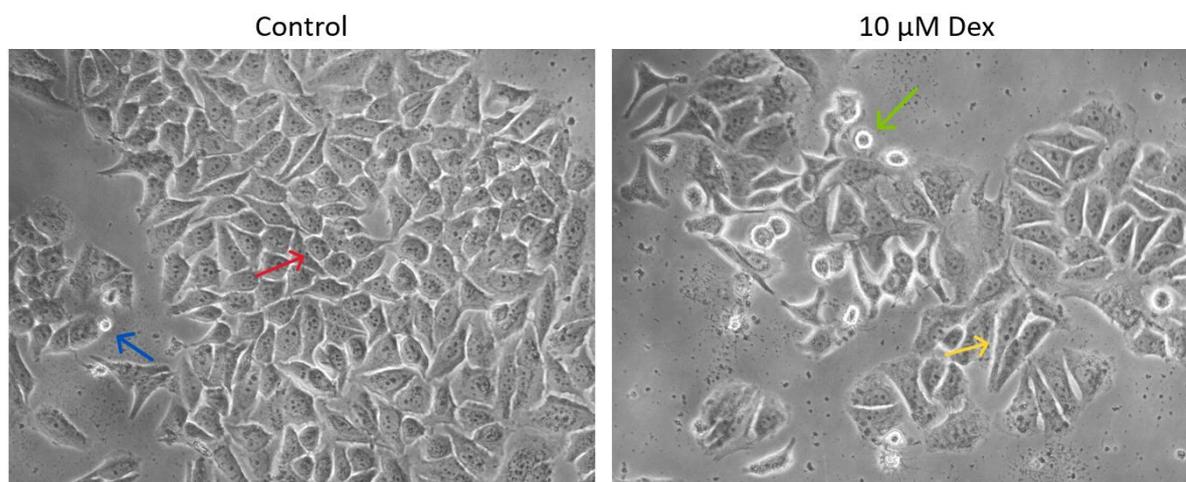
### ***Análisis Estadístico***

Cada experimento se realizó por triplicado. Los datos se presentaron como la media  $\pm$  error estándar de la media (SEM). Los datos se analizaron mediante T-Student, ANOVA de una vía y ANOVA de dos vías; un nivel de  $p < 0.05$  se considera estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

### *Viabilidad de las células MCF 7 estimuladas con Dex a diferentes concentraciones*

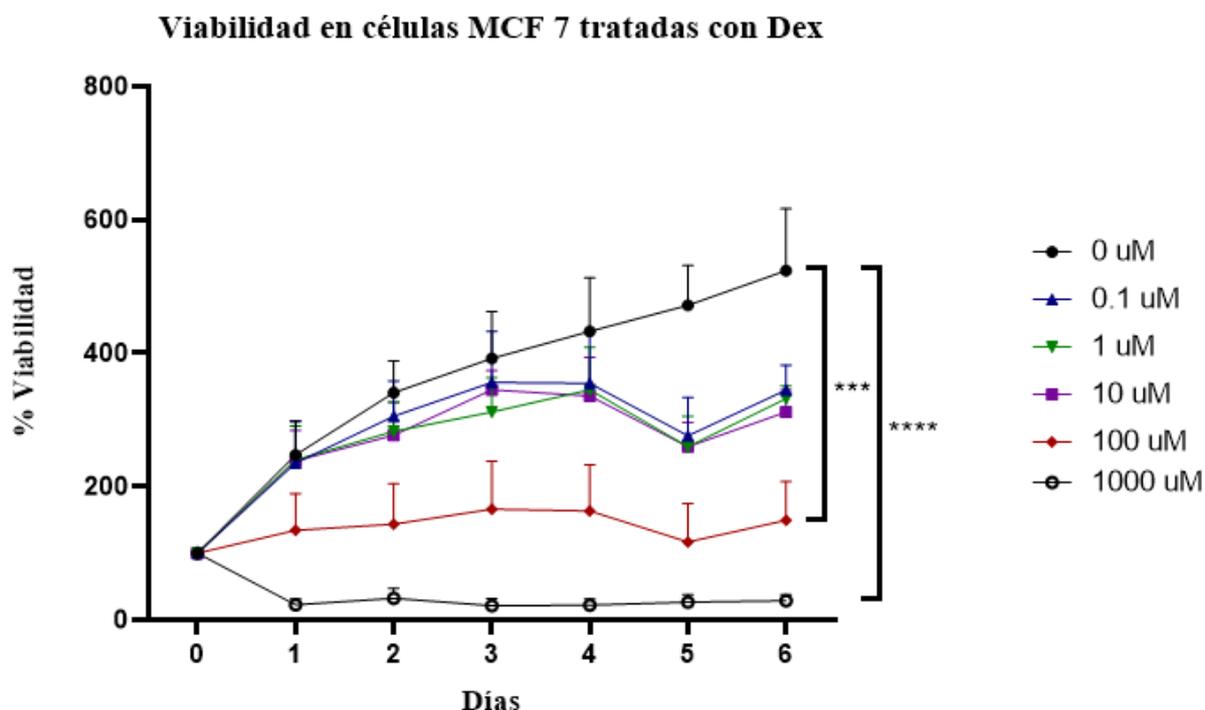
Las células MCF 7 se estimularon con Dex a diferentes concentraciones (0  $\mu\text{M}$ , 0.1  $\mu\text{M}$ , 1  $\mu\text{M}$ , 10  $\mu\text{M}$ , 100  $\mu\text{M}$  y 1000  $\mu\text{M}$ ), se realizó la medición de la viabilidad celular con el propósito de comprobar el efecto de Dex. Las células estimuladas con Dex (0.1  $\mu\text{M}$ , 1  $\mu\text{M}$ , 10  $\mu\text{M}$  y 100  $\mu\text{M}$ ) en el 5to día mostraron cambios morfológicos como la formación de células alargadas con forma espiculada, separadas y de mayor tamaño (Figura 5, flecha amarilla) en comparación al control que mostró células estrechamente unidas con una morfología epitelial (Figura 5, flecha roja). Además de que hubo un mayor número de células refringentes en las células estimuladas con Dex (Figura 5, flecha verde), al compararlas con las células no tratadas (Figura 5, flecha azul).



**Figura 5. Morfología de las células MCF 7 estimuladas con Dex**

Imágenes representativas de una serie de 35 imágenes. Las células MCF 7 estimuladas con la Dex mostraron un cambio en la morfología. El control tiene una morfología epitelial, mientras que 10  $\mu\text{M}$  Dex tiene una morfología espiculada. Las fotografías se tomaron a 20x.

Las células MCF 7 con estímulo de 0.1  $\mu\text{M}$ , 1  $\mu\text{M}$ , 10  $\mu\text{M}$  presentaron una disminución en la viabilidad en el 5to día en comparación al control que mostró una viabilidad uniforme a lo largo de los días. Por otra parte, a una concentración de 100  $\mu\text{M}$  Dex la viabilidad de las células se mantuvieron en un 100 % a lo largo del tratamiento, además se observaron citoesqueletos y detritus (\*\* $p < 0.001$ ). Mientras que, a una concentración de 1000  $\mu\text{M}$  Dex solo se observó citoesqueletos y detritus. Se determinó nula viabilidad al teñir con cristal violeta (\*\*\*\* $p < 0.0001$ ) (Figura 6).

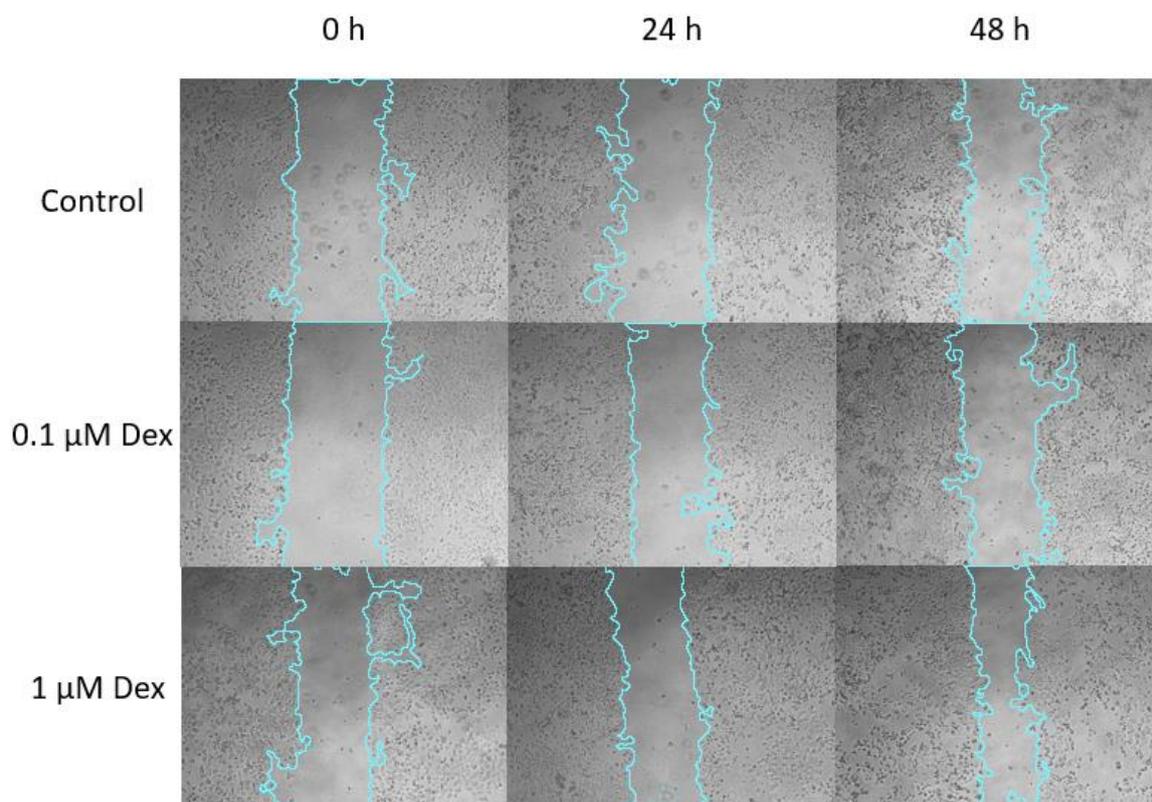


**Figura 6. Impacto de Dex en la viabilidad en células MCF 7**

Las células MCF 7 se estimularon con diferentes concentraciones de Dex durante 6 días. En la gráfica se muestra el porcentaje de viabilidad de las células MCF 7. En el 5to día se observó una disminución en la viabilidad, en las concentraciones 0.1  $\mu$ M, 1  $\mu$ M, 10  $\mu$ M y 100  $\mu$ M Dex. Los gráficos representan la media  $\pm$  SEM. Se realizó un ANOVA de una vía: \*\*\* $p$ <0.001, \*\*\*\* $p$ <0.0001.

#### *Migración de células MCF 7 estimuladas con Dex a diferentes lapsos*

Después de comprobar que las células MCF 7 estimuladas con Dex (0.1  $\mu$ M, 1  $\mu$ M y 10  $\mu$ M) mostraron cambios morfológicos y una disminución en la viabilidad celular en el 5to día, se realizaron ensayos de Cierre de Herida. Se hizo un raspado en la superficie celular y se tomaron fotografías bajo el microscopio a las 0 h, 24 h y 48 h con el propósito de medir la migración de las células MCF 7. En un lapso corto (1 h) a concentraciones bajas, Dex (0.1  $\mu$ M y 1  $\mu$ M) promovió la migración celular y las células mostraron una migración colectiva en comparación al control que no mostró cambios significativos en el cierre de la herida (Figura 7).

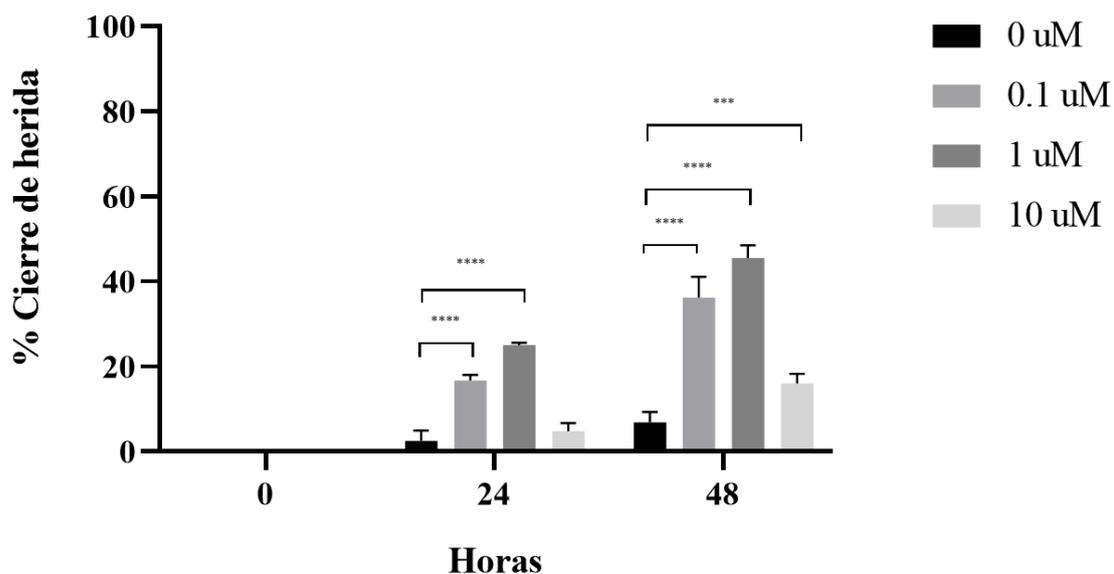


**Figura 7. Células MCF 7 estimuladas con Dex durante un lapso corto (1 h).**

Ensayo de Cierre de Herida, las células MCF 7 estimuladas con Dex (0.1  $\mu\text{M}$ , 1  $\mu\text{M}$ ) migraron en el transcurso de 48 h. El Cierre de Herida se midió utilizando el Software ImageJ, utilizando el plugin wound healing size tool.

En el lapso corto a las 24 h, a concentración 0.1  $\mu\text{M}$  Dex hubo un Cierre de Herida del 16% (\*\*\*\* $p < 0.0001$ ), mientras que 1  $\mu\text{M}$  Dex tuvo un Cierre de Herida del 25 % (\*\*\*\* $p < 0.0001$ ) y 10  $\mu\text{M}$  tuvo un Cierre de Herida del 4% en comparación al control que tuvo un Cierre de Herida del 2%. A las 48 h, a concentración 0.1  $\mu\text{M}$  Dex hubo un Cierre de Herida del 36 % (\*\*\*\* $p < 0.0001$ ), 1  $\mu\text{M}$  Dex tuvo un Cierre de Herida de 45 % (\*\*\*\* $p < 0.0001$ ) y 10  $\mu\text{M}$  Dex tuvo un Cierre de Herida del 15 % (\*\* $p < 0.001$ ) en cambio el control tuvo el 6 % de Cierre de Herida (Figura 8).

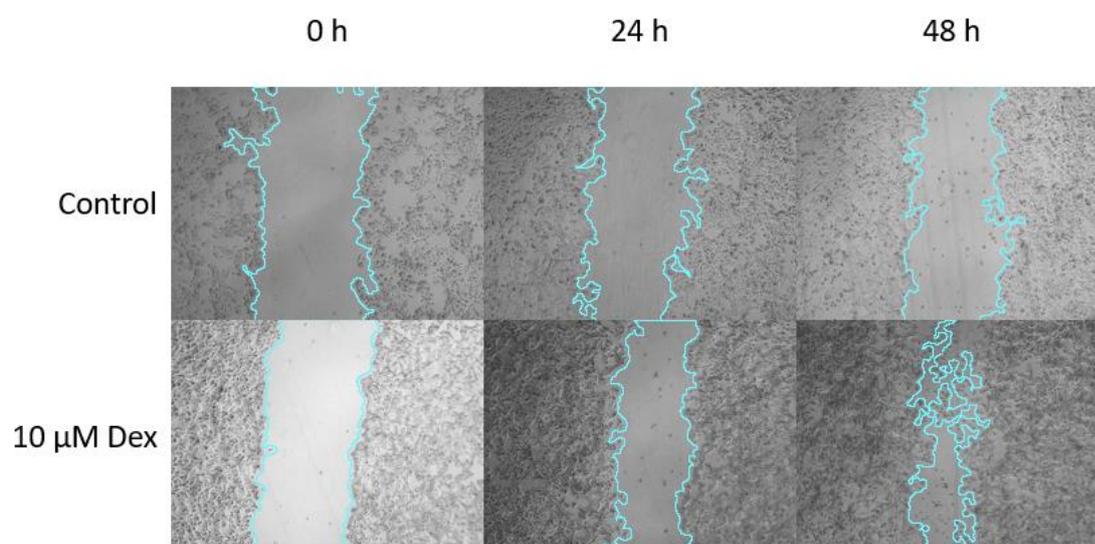
### Cierre de Herida en células MCF 7 tratadas con Dex en un lapso corto



**Figura 8. Impacto de Dex en el Cierre de Herida en células MCF 7 en un lapso corto**

Las células MCF 7 se estimularon por 1 h con Dex a diferentes concentraciones. La gráfica representa la significancia con respecto al control del porcentaje de Cierre de Herida. Los gráficos representan la media  $\pm$  SEM. Se realizó un ANOVA de dos vías: \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , \*\*\*\* $p < 0.0001$ .

Las células que se estimularon con 10  $\mu$ M Dex durante un lapso largo (5 días), mostraron una mayor capacidad de migración. Después de 48 h el ancho de la herida disminuyó en comparación con el control (Figura 9).

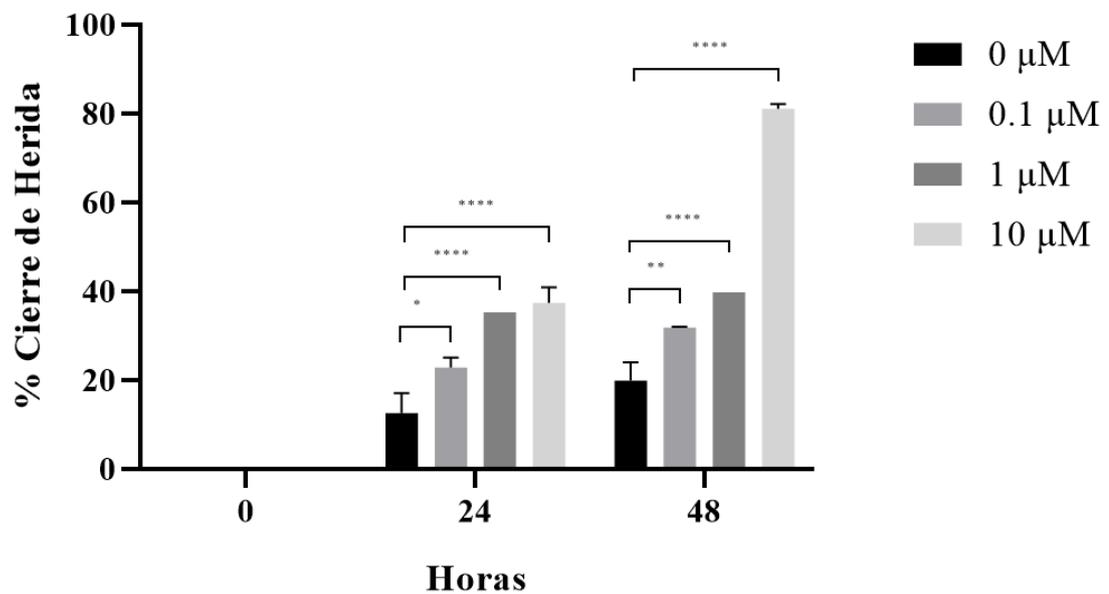


**Figura 9. Células MCF 7 estimuladas con Dex durante un lapso largo (5 días).**

Ensayo de Cierre de Herida, las células MCF 7 estimuladas con 10  $\mu\text{M}$  Dex tuvieron una mayor capacidad de migración en comparación con el control. El Cierre de Herida se midió utilizando el Software ImageJ, utilizando el plugin wound healing size tool.

En el lapso largo a las 24 h, a concentración 0.1  $\mu\text{M}$  Dex hubo un Cierre de Herida del 22 % (\* $p < 0.05$ ), mientras que 1  $\mu\text{M}$  Dex tuvo un Cierre de Herida del 35 % (\*\*\*\* $p < 0.0001$ ) y 10  $\mu\text{M}$  Dex tuvo un Cierre de Herida del 37 % (\*\*\*\* $p < 0.0001$ ); a comparación del control que tuvo un Cierre de Herida del 12 % (\*\*\*\* $p < 0.0001$ ). A las 48 h, a concentración 0.1  $\mu\text{M}$  Dex hubo un Cierre de Herida del 31 % (\*\* $p < 0.01$ ), 1  $\mu\text{M}$  tuvo un Cierre de Herida del 39 % (\*\*\*\* $p < 0.0001$ ), 10  $\mu\text{M}$  tuvo un Cierre de Herida del 81 % (\*\*\*\* $p < 0.0001$ ) en comparación al control que tuvo un Cierre de Herida del 19 % (Figura 10).

### Cierre de Herida en células MCF 7 tratadas con Dex en un lapso largo



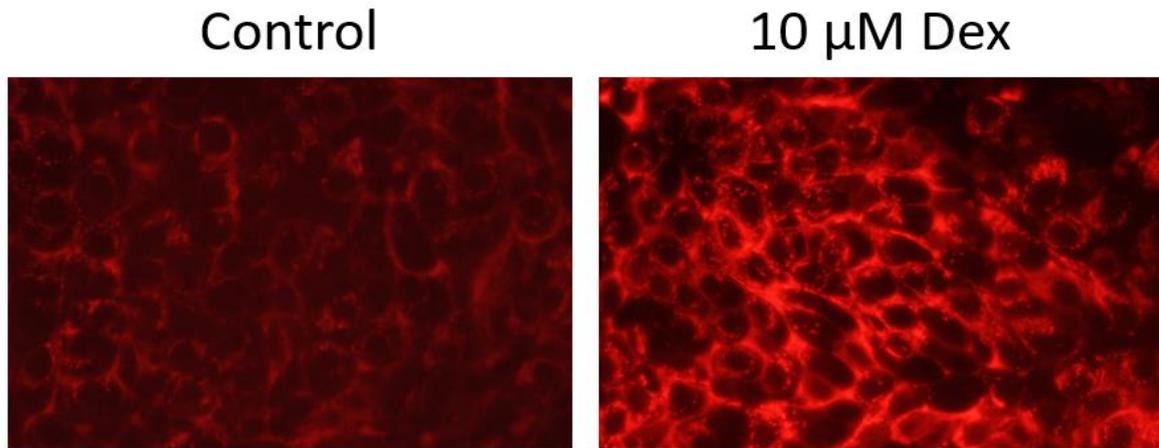
**Figura 10. Impacto de Dex en el Cierre de Herida en células MCF 7 en un lapso largo**

Las células MCF 7 se estimularon durante 5 días con Dex a diferentes concentraciones. En la gráfica se observa la significancia respecto al control. Los gráficos representan la media  $\pm$  SEM. Se realizó un ANOVA de dos vías: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , \*\*\*\* $p < 0.0001$ .

### *Fluorescencia de células MCF 7 estimuladas con 10 $\mu\text{M}$ Dex con estímulo largo*

El Cierre de Herida probó que las células MCF 7 tienen una mayor migración con concentración 10  $\mu\text{M}$  Dex durante un lapso largo, por lo cual se decidió determinar si además Dex promueve cambios en la dinámica mitocondrial bajo estas mismas condiciones. Para ello

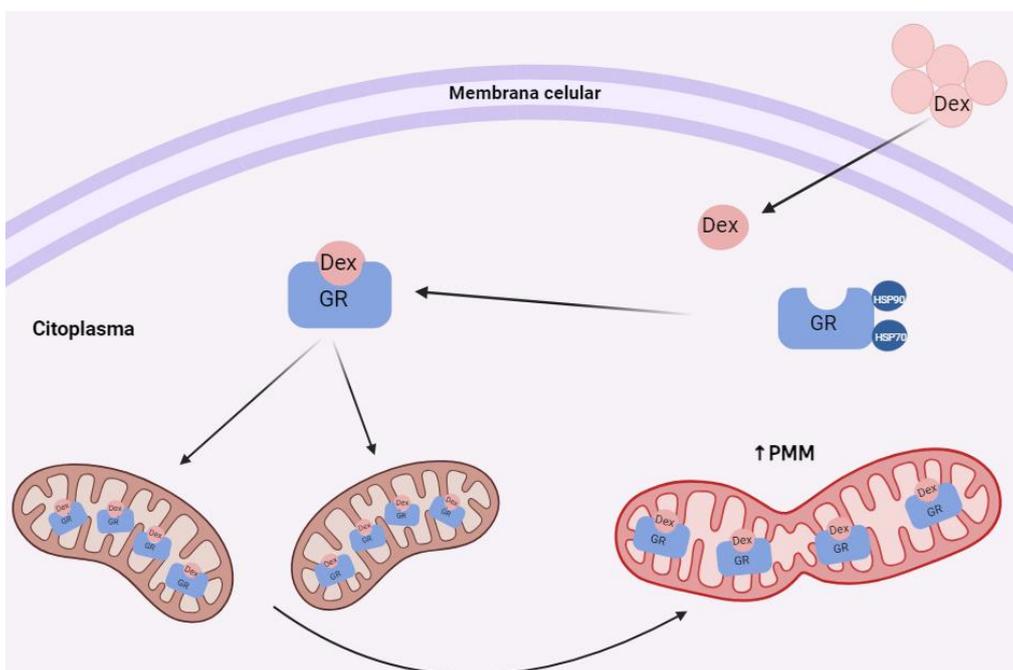
se midió el PMM utilizando la tinción con MTDR. Las células MCF 7 a concentración 10  $\mu\text{M}$  Dex tuvieron una mayor fluorescencia en comparación al control. Las mitocondrias pueden estar localizadas cerca de la membrana externa y otras en el citoplasma (Figura 11).



**Figura 11. Fluorescencia de las mitocondrias en células MCF 7 estimuladas con Dex**

Las células MCF 7 se estimularon con 10  $\mu\text{M}$  Dex durante 5 días. La imagen muestra una mayor fluorescencia de las mitocondrias al ser estimuladas con 10  $\mu\text{M}$  Dex durante 5 días, en comparación con el control.

De acuerdo con nuestros resultados obtenidos durante el efecto de Dex en las mitocondrias en el que observamos que hubo un aumento en el PMM, sugerimos que esto puede promover la fusión mitocondrial (Figura 12).

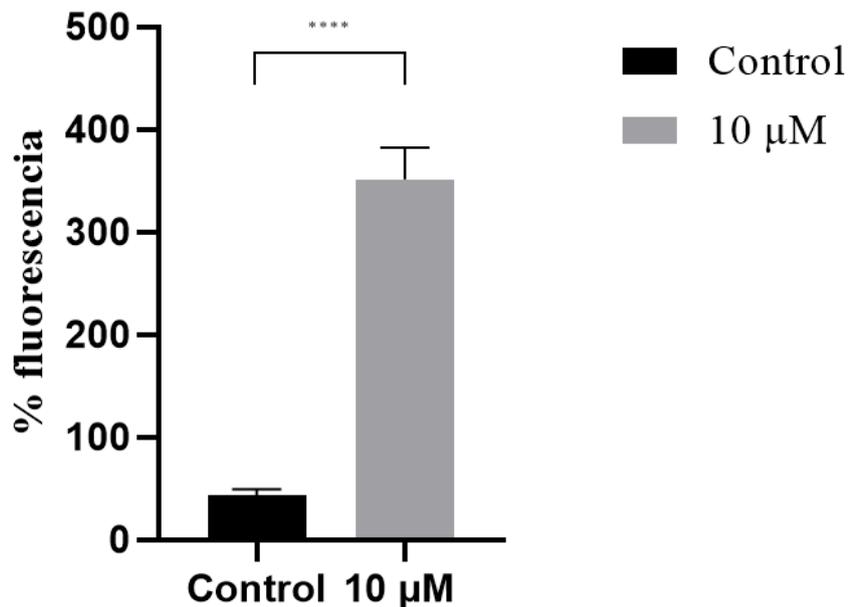


### Figura 12. Efecto mitocondrial de células MCF 7 estimuladas con Dex

La Dex entra al citoplasma y se une a GR formando el ligando GR/Dex, su translocación a la mitocondria promueve cambios que pueden llevar a cabo la fusión mitocondrial y que se refleja en un aumento del PMM. Creado en Biorender.

Las células MCF 7 que se estimularon con 10  $\mu$ M Dex durante 5 días tuvieron una fluorescencia del 351 % (\*\*\*\* $p < 0.0001$ ) a comparación del control que tuvieron un 43 % (Figura 13).

#### Fluorescencia en células MCF 7 tratadas con Dex



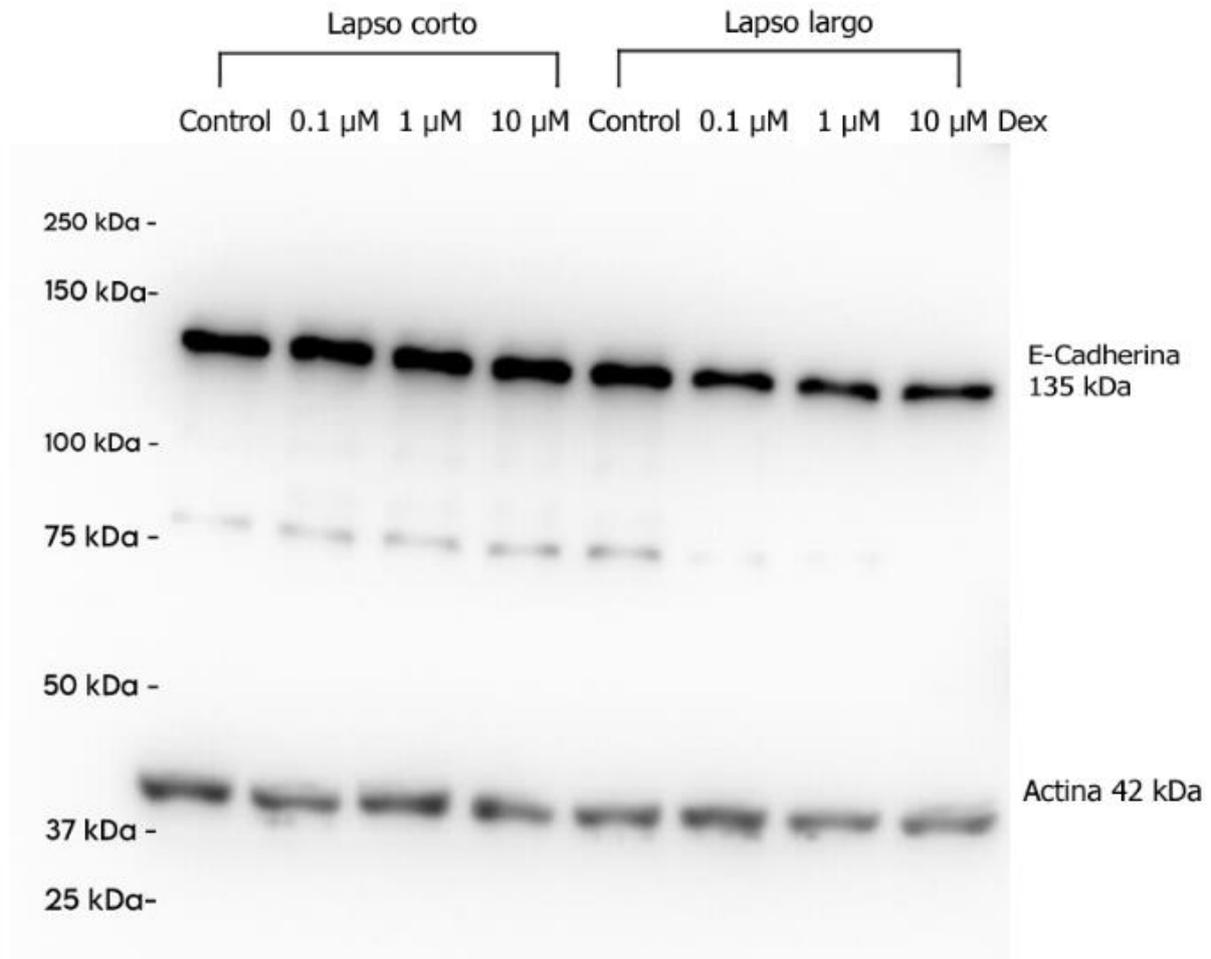
### Figura 13. Impacto de Dex en la fluorescencia de las mitocondrias en células MCF 7

Las células MCF 7 se estimularon con diferentes concentraciones de Dex durante 5 días. Al 5to día se realizó una tinción con MTDR. En la gráfica se muestra el porcentaje de fluorescencia en las mitocondrias de las células MCF 7. Las células estimuladas con 10  $\mu$ M Dex presentaron una mayor fluorescencia en comparación del control. Los gráficos representan la media  $\pm$  SEM. Se realizó T-Student: \*\*\*\* $p < 0.0001$ .

#### Western Blot en células MCF 7

Se realizó un WB con el propósito de analizar si la E-cadherina, proteína responsable de la TEM está presente en células MCF 7 estimuladas con Dex a diferentes concentraciones en dos lapsos (corto y largo). En ambos lapsos hubo presencia del precursor de E-cadherina (135 kDa). En el lapso corto hubo presencia de E-cadherina madura (120/80 kDa) tanto en el control como en las diferentes concentraciones de Dex (0.1  $\mu$ M, 1  $\mu$ M y 10  $\mu$ M). Mientras que en el lapso

largo se observó sólo la presencia de E-cadherina madura en el control respecto a las diferentes concentraciones de Dex (0.1  $\mu$ M, 1  $\mu$ M y 10  $\mu$ M) (Figura 14).

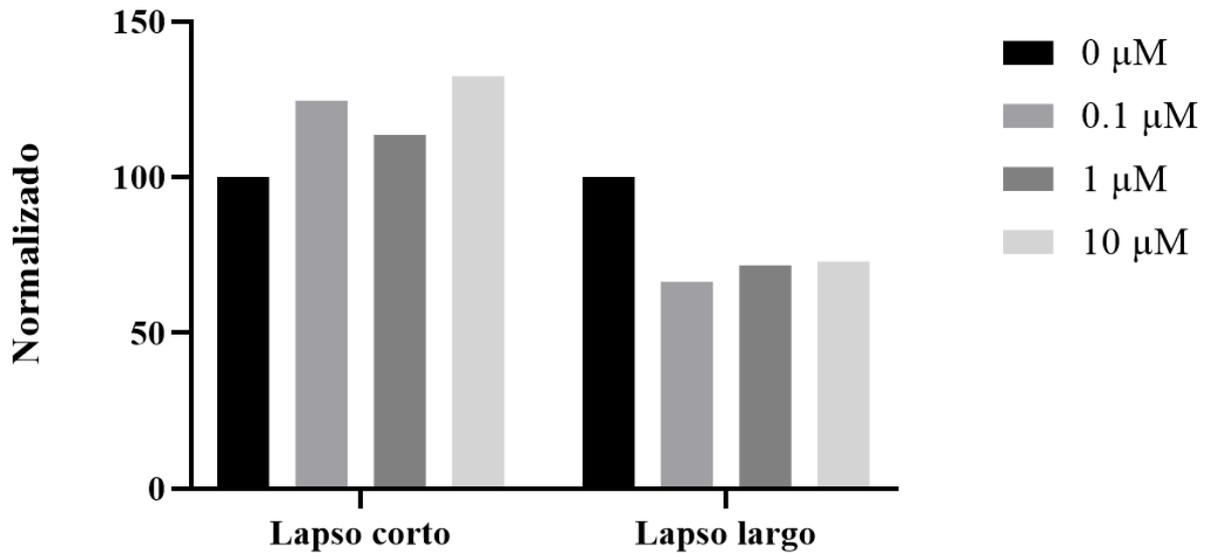


**Figura 14. Western Blot en células MCF 7 estimuladas con Dex a diferentes estímulos**

Se realizó un Inmunoensayo en células MCF 7, se estimularon durante 1 h (corto) y 5 días (largo) con Dex a diferentes concentraciones. Se ilustró la presencia del precursor de E-cadherina (135 kDa) en ambos lapsos. En el lapso corto hubo presencia de E-cadherina madura (120/80 kDa) mientras que en el lapso largo solo se observó en el control.

El corrimiento electroforético de las muestras se normalizó con respecto al cargado de actina. En el lapso corto hubo una mayor expresión de E-cadherina en 0.1  $\mu$ M, 1  $\mu$ M y 10  $\mu$ M Dex, mientras que en el lapso largo hubo una disminución en la expresión de E-cadherina en 0.1  $\mu$ M, 1  $\mu$ M y 10  $\mu$ M (Figura 15).

## Western Blot en células MCF 7 tratadas con Dex



**Figura 15. Análisis por Western Blot de células MCF 7 estimuladas con Dex**

Se realizó un Inmunoensayo en células MCF 7, se estimularon durante 1 h (corto) y 5 días (largo) con Dex a diferentes concentraciones. Se ilustró la densitometría de las bandas para E-cadherina normalizadas con su cargado de Actina. Se observó que en el lapso corto hubo un aumento en la expresión de E-cadherina en comparación con el lapso largo donde hubo una disminución de E-cadherina.

## DISCUSIÓN

Las células MCF 7 estimuladas con Dex mostraron un cambio en su morfología en el 5to día (Figura 5), esto puede deberse a la TEM. En la TEM las células epiteliales pierden la polaridad apical-basal y cambian su fenotipo epitelial a mesenquimal, adquiriendo una forma alargada parecida a la de los fibroblastos. Este proceso se caracteriza por la pérdida de uniones intercelulares, desestabilizando la arquitectura epitelial. De esta manera, la E-cadherina se libera de la membrana epitelial y es degradada. La E-cadherina puede ser reemplazada por N-cadherina, ésta última junto con las integrinas provee a las células de uniones transitorias conduciéndolas al fenotipo mesenquimal. Las células obtienen la capacidad de invasión y migración a través de la ECM a órganos distantes donde hacen metástasis (Benedetti & Reyes, 2015; Voutsadakis, 2016). Jang *et. al.*, 2013 mostraron que en células mesoteliales peritoneales humanas (HPMC), la Dex provoca cambios en la morfología, la migración celular y la expresión de marcadores de células epiteliales y mesenquimales [E-cadherina, Zonula occludens-1 (ZO-1) y alfa actina del músculo liso ( $\alpha$ -SMA)]. En ese mismo contexto, Okuda *et. al.*, 2022 mencionan que la TEM no es un proceso binario, más bien tiene un estado intermedio donde las células expresan marcadores epiteliales y mesenquimales. Al estado intermedio se le conoce como TEMp, mientras que la TEM es un estado mesenquimatoso puro y se le conoce como TEM completa (TEMc). Probaron que la exposición prolongada a Dex es capaz de revertir el perfil TEMc que tiene una morfología mesenquimatoso a TEMp donde la morfología cambia a un fenotipo epitelial, en la línea celular de carcinoma oral de células escamosas (OM-1).

Las células MCF 7 estimuladas con 0.1  $\mu$ M, 1  $\mu$ M y 10  $\mu$ M de Dex mostraron una viabilidad constante con una disminución en el 5to día esto puede deberse a la TEM ya que en ella hay cambios en las moléculas de adhesión como la E-cadherina. Mientras que las células estimuladas con 100  $\mu$ M mostraron una viabilidad casi nula y las estimuladas con 1000  $\mu$ M Dex no mostraron viabilidad (Figura 6). Mohammadi *et. al.*, 2022 probaron que a concentraciones de 23.04  $\mu$ M, 32.09  $\mu$ M y 39.24  $\mu$ M la Dex disminuye significativamente la viabilidad celular de manera dependiente de la dosis y el tiempo de tratamiento, en la línea celular de CM T47D. Durante el tratamiento de 6 días con Dex se observó un mayor número de células refringentes sin embargo esto no fue significativo con respecto a las células control (Figura 5). Hay estudios que asocian a la Dex con la proliferación tumoral y la metástasis en células cancerosas al bloquear la apoptosis y la inmunovigilancia antitumoral (Crozier *et. al.*, 2022; Han *et. al.*, 2016; Kim *et. al.*, 2015; Zheng *et. al.* 2012). La Dex induce inmunosupresión

generalizada y se asocia con la supresión de linfocitos y la disminución de linfocinas (Zhang *et. al.*, 2021b). Mendonça-Gomes *et. al.*, 2021 realizaron experimentos en pez cebra trasplantados con células MGSO-3, línea celular de tumor de mama humano. Expusieron al pez cebra al tratamiento durante 48 h (corto) y 21 días (largo) con 10 mg/L de Dex. Concluyeron que la exposición prolongada a la Dex disminuye el número de linfocitos y aumenta la proliferación tumoral, mientras que la exposición corta a Dex genera una regresión de los tumores después de 14 días. Inversamente se asocia a los GC con efectos antiproliferativos al inducir apoptosis y detener el ciclo celular en: linfomas, osteosarcomas, carcinoma cervical y carcinoma medular de tiroides (Kadmiel & Cidlowski, 2013; Zheng *et. al.* 2012). Melnik *et. al.*, 2020 demostraron que la Dex suprime la formación de esferoides de células de cáncer folicular de tiroides (FTC-133) cultivadas en una máquina de posicionamiento aleatorio (RPM) de manera dependiente de la dosis. Así mismo, Cai *et. al.*, 2019 observaron que al administrar 0.2 mg/kg de Dex durante 21 días en el epitelio del colon de cabras hay una disminución de la proliferación epitelial debido a la disminución en la expresión de antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA) y ciclina D2. Estas diferentes respuestas que da la Dex se debe a la especificidad del tipo de célula de la señalización del GC e influye en la expresión diferencial de los coactivadores y correpresores del GR (Kadmiel *et. al.*, 2016; Kim *et. al.*, 2015). Por esta razón, hay una necesidad de comprender el papel de la Dex de manera específica de acuerdo con el estímulo en cada línea celular o tejido.

La TEM se caracteriza por la pérdida de adhesión célula-célula, cambios en el metabolismo celular, aumento de la migración celular colectiva y la metástasis (Costa *et. al.*, 2020; Melnik *et. al.*, 2020; Valaee *et. al.*, 2017; Zhang *et. al.*, 2016). Nuestros resultados del Cierre de Herida mostraron que las células estimuladas con Dex propiciaron una posible migración colectiva durante la TEM (Figura 7 y 9). La migración colectiva facilita el movimiento masivo de las células y está relacionada con el desarrollo, la cicatrización de heridas y la regeneración de tejidos. En cánceres epiteliales se considera como un proceso generalizado durante la metástasis (Schumacher, 2019; Trepap *et. al.*, 2012). La migración colectiva es el movimiento coordinado de un grupo de células que siguen (células seguidoras), a lo que se conoce como “célula líder”. Afectan el comportamiento de unas a otras, a través de conexiones célula-célula estables o transitorias. La migración de la célula líder se asemeja a la migración individual, la célula líder despeja el camino para migrar, al interactuar y responder directamente a las densidades de matriz. Mientras que las células seguidoras son insensibles a estas señales. El frente invasivo de la migración colectiva es dinámico, como resultado la célula líder mantiene

costos metabólicos más altos. Esto se debe a su necesidad de energía para remodelar la ECM a través de una alta contractilidad. La célula líder regula positivamente y localiza a: Rac activo, integrina  $\beta 1$  y PI3K en el borde anterior de la célula, de esta manera crea un circuito de retroalimentación entre Rac y PI3K para posteriormente impulsar la invasión. La posición de la célula líder cambia cuando ésta agota sus reservas de energía, entonces una célula seguidora toma su lugar y la célula líder es desplazada (Scarpa & Mayor, 2016; Trepap *et. al.*, 2012; Zanutelli *et. al.*, 2021). Luönd *et. al.*, 2021 observaron que al tratar con tamoxifeno (2 mg/100 uL etanol al 10 % en aceite de semilla de girasol) al modelo de ratón MMTV-PyMT de CM metastásico, las células migratorias mantienen sus contactos célula-célula con células formadoras de colonias. Esto indica que las células que tienen una TEMp podrían migrar colectivamente dentro del tumor primario al cambiar dinámicamente su fenotipo, contribuyendo a la metástasis pulmonar y a la quimiorresistencia, mientras que las células que tienen una TEMc en su mayoría son estáticas, se localizan en los capilares y no logran hacer metástasis en los pulmones. En la TEMp, las células de carcinoma logran metastatizar de manera más eficiente en comparación con las células que tienen un fenotipo completamente epitelial o mesenquimatoso (Dayoub *et. al.*, 2022). Como ya hemos mencionado la TEM se caracterizó por la pérdida de moléculas de adhesión lo cual llevó a la célula a migrar para después hacer metástasis. Este aumento en la migración (81 %) lo observamos al estimular con 10  $\mu$ M de Dex durante un lapso largo con respecto a su control (19 %) (Figura 10).

El Cierre de Herida es un proceso dinámico y complejo que responde al daño tisular a través de eventos moleculares y celulares, implica la migración y proliferación de queratinocitos (Feng *et. al.*, 2022). Estudios previos mencionan que Dex promueve la migración celular (Mohammadi *et. al.*, 2022; Perez-Kerkvliet *et. al.*, 2020). Nuestros resultados del Cierre de Herida mostraron que el estímulo de las células MCF 7 con 0.1  $\mu$ M y 1  $\mu$ M de Dex propició una menor migración (por debajo del 45 %) durante el lapso corto y largo, mientras que las células estimuladas con 10  $\mu$ M Dex durante el lapso largo tuvieron una mayor migración (casi el doble 81%) (Figura 8 y 10). La activación del GR por la Dex promueve la migración de células tumorales y la metástasis *in vitro* e *in vivo* (Dwyer *et. al.*, 2023). GR se expresa de forma ubicua al actuar como un factor de transcripción activado por ligando intracelular. Al unirse los GC, se hiperfosforilan los GR y se transloca al núcleo. En el núcleo, el GR se une a sus GRE en el ADN directamente y regula la transcripción de los genes diana (Yang & Yu, 2021a). Se ha identificado al piruvato deshidrogenasa quinasa 4 (PDK4) como un gen sensible a GR que se induce por el ligando al anticuerpo anti-fosfo-BAD (pSER134). La regulación por

PDK4 contribuye directamente a la migración de TNBC, se promueve la migración y la metástasis del CM a través de un circuito de retroalimentación positiva el cual es vía pSer134-GR/HIF-1 $\alpha$ /PDK4 (Dwyer *et. al.*, 2023). Zhang *et. al.*, 2021a trataron con Dex (3 mg/kg) a ratones inmunodeficientes y observaron que Dex podría promover la migración de células de CM (4T1) a través de la señalización quinasa 1 regulada por suero/glucocorticoides y el factor de crecimiento del tejido conectivo (SGK1-CTGF). En ensayos Transwell observaron que las células 4T1 al tratarlas con Dex durante 48 h muestran una mayor capacidad de migración. Crozier *et. al.*, 2022 mostraron que al administrar Dex durante 24 h hay un aumento en el número de células, en la invasividad y la capacidad de migración, además de que disminuye la capacidad apoptótica en líneas de CM con ER. Mencionan que hay una posibilidad de que las células tratadas con Dex estén “preparadas” para una mayor proliferación o supervivencia y que Dex no confiere ninguna ventaja en el número de células antes de la migración o invasión. Esto lo demuestran al tratar las células con Dex durante 24 h más. No obstante, hay estudios que mencionan que Dex regula a la baja la migración y la invasión de las células cancerosas (Han *et. al.*, 2016; Mohammadi *et. al.*, 2022; Zhang *et. al.*, 2021). Guo *et. al.*, 2018 observaron que en la línea celular de cáncer de próstata (PC3) al tratarlas con 100  $\mu$ M Dex durante 24 o 48 h, se inhibe la migración celular en células cancerosas AR- y disminuye la expresión de Vimentina en comparación con células PC3-AR9 que no presentan una alteración. Mencionan que Dex puede estar relacionada con la TEM, y AR puede alterar el efecto de la Dex. De manera similar, Zhang *et. al.*, 2020 realizaron ensayos de Cierre de Herida en células de cáncer de pulmón no pequeñas (H1975 y H358), las células son tratadas con 20  $\mu$ M Dex durante 12 h. El tratamiento cooperativo de Dex y lenvatinib, suprime significativamente la migración de las células H1975 y H358 inducida por TGF- $\beta$ 1. Concluyeron que Dex inhibe la fosforilación AKT/ERK mientras que el antagonismo de lenvatinib se une a VEGF, en consecuencia, se limita la migración y la invasión de las células cancerosas. Nuestros resultados mostraron que las células MCF 7 estimuladas con 0.1 y 1  $\mu$ M de Dex durante un lapso corto presentaron una baja migración. Estas mismas a su vez también tuvieron una migración baja en el lapso largo. Esto sugiere que la Dex promueve la migración en la primera hora de tratamiento y su efecto en la migración se conserva en el tratamiento de 5 días. Por otro lado, las células estimuladas con 10  $\mu$ M Dex durante el lapso largo mostraron un aumento en la migración del 81%, lo que sugiere que las células MCF 7 requieren de un lapso y dosis mayores para migrar.

La administración de dosis óptimas de GC durante la quimioterapia es vital para mantener la homeostasis y evitar la inmunosupresión perjudicial. La Dex pertenece a los GC de acción

prolongada, tiene una vida media biológica de 36 a 54 h. La degradación de esteroide probablemente se relaciona con la duración de la actividad y la estabilidad metabólica en el sitio receptor (Ryu *et. al.*, 2021; Yang & Yu, 2021). El uso prolongado de GC en dosis altas da como resultados eventos adversos como: osteoporosis, hiperglucemia, resistencia a la insulina, hipertensión, atrofia muscular, infección grave, síndrome de Cushing, úlceras pépticas, trastornos neuropsiquiátricos supresión suprarrenal y dislipidemia. Las dosis altas de GC causan inmunosupresión y aumentan el riesgo de infección mortal (Dwyer *et. al.*, 2023; Luvanda *et. al.*, 2021; Yang & Yu, 2021). La administración de Dex en dosis altas y/o crónicas puede ser tóxica, además de que se correlaciona con una menor supervivencia (Battaglia *et. al.*, 2021). Es de vital importancia determinar las dosis óptimas de GC ya que las diferentes dosis provocan efectos opuestos en la progresión del cáncer.

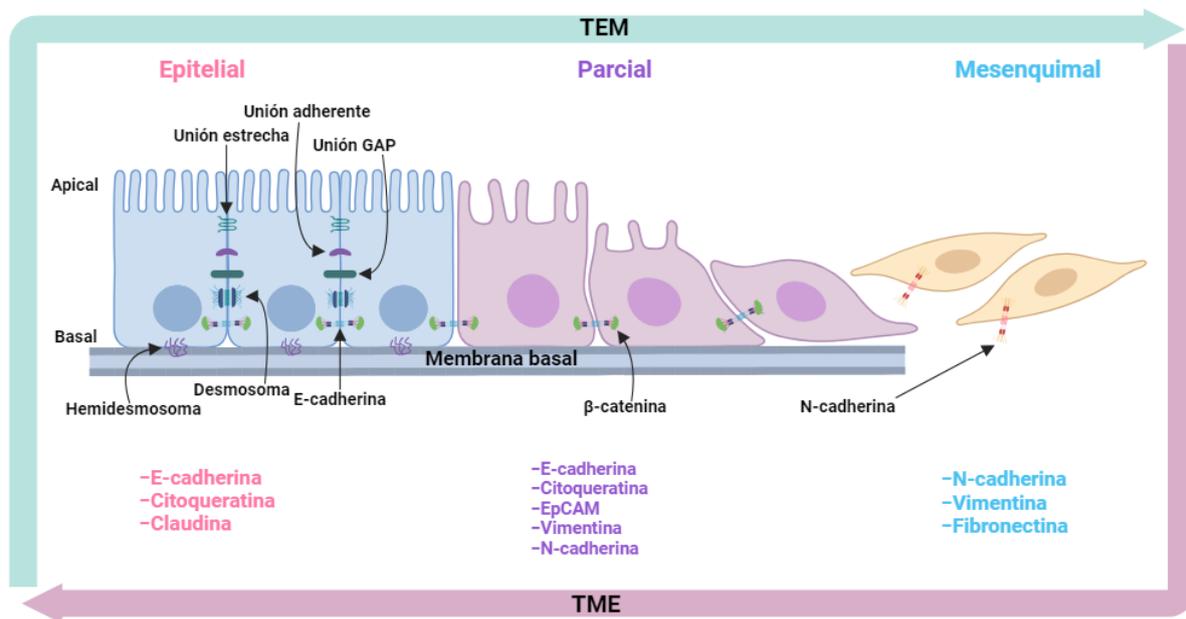
La tinción con MTDR permite visualizar las mitocondrias vivas y cuantificar el PMM (Allauca *et. al.*, 2019; Sargiacomo *et. al.*, 2021). La disminución en la intensidad de la fluorescencia indica que el PMM está reducido (Tanabe *et. al.*, 2015). Las mitocondrias funcionales y saludables tienen niveles de PMM y ATP estables, que son indispensables para el funcionamiento y la supervivencia de las células (Fang *et. al.*, 2022; Kim *et. al.*, 2023; Zorova *et. al.*, 2018). Las mitocondrias de células cancerosas “energizadas” tienen un PMM más alto, es aproximadamente ~ 60 mV más negativo que las células normales. Debido a esto, las mitocondrias producen más ATP y forman parte importante en la metástasis (Sargiacomo *et. al.*, 2021). Las mitocondrias con un PMM alto tienen una mayor probabilidad de entrar al proceso de fusión en comparación con las mitocondrias que tienen un PMM bajo. Mientras que, en la fisión, se genera un grupo diferente y está compuesto por las mitocondrias hijas despolarizadas con PMM bajo. Las células cancerosas migran de la forma más rentable, utilizando solo la mínima energía. El metabolismo de las células cancerosas se altera, y da como resultado una mayor captación de glucosa. Se ha observado que las células cancerosas epiteliales tienen un PMM alto y se asocia con un desarrollo metastásico, sin embargo, no está claro si el PMM alto se relaciona con el “fenotipo Warburg”. Por otro lado, es posible que el PMM alto de las células cancerosas se deba a mutaciones genéticas que afectan la actividad mitocondrial (Begum & Shen, 2023; Obaidi *et. al.*, 2022; Zanotelli *et. al.*, 2021). Estudios mencionan que los GC suprimen la vía glucolítica y aumentan la bioenergética mitocondrial, en estas condiciones las células de leucemia linfoblástica aguda (ALL) activan la autofagia para superar la falta de energía y posiblemente al ser expuestas a GC activan OXPHOS, de esta manera adquieren energía de supervivencia. Las células de linfoblastos T humanos (CCRF-

CEM) que tienen un crecimiento reducido en presencia de Dex y una mayor citotoxicidad mediada por etopósido en presencia de Dex y etopósido, se le denominó CEM-ADD (ADD denota un efecto “aditivo” del etopósido). La exposición de Dex en células CEM-ADD aumentan el PMM, impulsa la autofagia y activa OXPHOS mitocondrial (Aoki *et. al.*, 2017). Bobba-Alvez *et. al.*, 2023 encontraron que la exposición crónica de Dex a fibroblastos primarios de tres donantes sanos aumenta el gasto de energía celular e induce un cambio metabólico significativo, hacia OXPHOS mitocondrial como la principal fuente de ATP. Al inhibir OXPHOS con oligomicina, las células aumentan su actividad glucolítica y de esta manera se compensa la falta de ATP/OXPHOS y satisface las demandas energéticas celulares totales. En consecuencia, la Dex propicia el cambio metabólico hacia OXPHOS a través de una regulación positiva del sistema OXPHOS. Es posible que el aumento de la capacidad de OXPHOS se deba a una mayor eficiencia respiratoria mitocondrial o por el contenido mitocondrial. Karra *et. al.*, 2023 observaron en un modelo de ratón con xenoinjerto de células de hepatocarcinoma que sobreexpresa GR, un mayor crecimiento tumoral asociado al receptor de glucocorticoides mitocondrial (mtGR), una disminución de la biosíntesis de OXPHOS y de la actividad del piruvato deshidrogenasa (PDH), alteraciones en el metabolismo de la glucosa y en el ciclo de Krebs. Nuestros resultados mostraron que la tinción con MTDR en células MCF 7 estimuladas con 10  $\mu$ M Dex durante 5 días, mostraron un aumento en el PMM (Figura 13). Este aumento podría relacionarse con la fusión mitocondrial. Respectivamente, la Dex puede alterar el metabolismo de las células, pasando de la glucólisis a OXPHOS. Se ha planteado que el metabolismo alterado de las células cancerosas es un mecanismo clave para responder a las necesidades energéticas fluctuantes cuando transitan en microambientes con señales variables durante la cascada de invasión-metástasis (Zanotelli *et. al.*, 2021).

Actualmente se considera a la TEM como un proceso no binario, más bien como una transición fluida (Aban *et. al.*, 2021). En combinación de factores intrínsecos y/o extrínsecos, las células forman subpoblaciones con estados intermedios como: epiteliales y mesenquimales. En células de carcinoma, la TEMp adquiere rasgos mesenquimales mientras mantiene marcadores epiteliales. Las células que tienen el fenotipo híbrido epitelial/mesenquimatoso (E/M) mantienen la expresión de E-cadherina, Citoqueratina o molécula de adhesión de células epiteliales (EpCAM). Al mismo tiempo, induce marcadores mesenquimales como Vimentina o N-cadherina (Rubtsova *et. al.*, 2021). Estudios recientes han demostrado que la E-cadherina puede promover la migración celular, la invasión e incluso la progresión tumoral, principalmente en cánceres en etapa avanzada. Las cadherinas se unen a proteínas cateninas y

se conocen tres subtipos:  $\alpha$ -cateninas,  $\beta$ -cateninas y cateninas de la familia p120ctn. La unión de catenina a la cadherina es crucial en la función de la cadherina y es fundamental para el mantenimiento de la integridad epitelial. La cola citoplasmática de la E-cadherina se une a  $\beta$ -catenina, esta última se conecta con  $\alpha$ -catenina y forman el complejo cadherina-catenina, este complejo se encuentra en la membrana plasmática. La expresión de E-cadherina promueve la translocación extranuclear de  $\beta$ -catenina y suprime la vía Wnt. Mientras que la expresión a la baja de E-cadherina se ve afectada por la fosforilación de  $\beta$ -catenina que es inducida por el GSK-3 $\beta$ , así como por las caseínas quinasas I y II, que conducen a la ubiquitinación y degradación en el proteosoma 26S. En consecuencia, la  $\beta$ -catenina está libre y se acumula en el citoplasma como un complejo proteico compuesto por axina, poliposis adenomatosa coli (APC) y GSK-3 $\beta$ . Posteriormente  $\beta$ -catenina se transloca al núcleo donde regula la expresión de múltiples genes diana, incluida la vimentina (Loh *et. al.*, 2019; Kaszak *et. al.*, 2020; Navas *et. al.*, 2020). La E-cadherina tiene dos formas: E-cadherina unida a la membrana y E-cadherina soluble (80 kDa). En un inicio, la E-cadherina se sintetiza como un polipéptido precursor de 135 kDa y después se procesa hasta obtener un polipéptido maduro de 120 kDa. En pacientes con cáncer de ovario se ha observado que el aumento de la expresión de E-cadherina soluble genera la liberación de ésta, en forma de exosomas y promueve la angiogénesis tumoral mediante la activación de la señalización de  $\beta$ -catenina y NF- $\kappa$ B (Geng *et. al.*, 2012; Lin *et. al.*, 2008; Loh *et. al.*, 2019). La E-cadherina se expresa de manera reducida en el carcinoma gástrico difuso, el CM lobulillar invasivo, el carcinoma urotelial plasmocitoide y neoplasia pseudopapilar del páncreas. De hecho, la baja expresión de E-cadherina se asocia con un mal pronóstico tumoral hasta cierto punto. En el CM, cáncer colorrectal y en la mayoría de las líneas celulares de adenocarcinoma ductal pancreático humano, se ha visto que en la TEMp no se suprime la transcripción de E-cadherina más bien se induce la reubicación de ésta, desde la membrana hacía las vesículas de reciclaje tardío Rab11+ (Liliac *et. al.*, 2022). Por otro lado, se ha visto que pacientes con cáncer de próstata, cáncer de ovario y glioblastoma, tienen una mayor expresión de E-cadherina. Lo que sugiere que la E-cadherina promueve la metástasis en ciertos tumores y no suprime la progresión del tumor (Loh *et. al.*, 2019). También se han detectado niveles más altos de E-cadherina en metástasis en comparación con el tumor primario, en estudios inmunohistoquímicos de CM invasivo (Rubtsova *et. al.*, 2021). La coexistencia de Slug y E-cadherina, contribuye potencialmente a la progresión del cáncer a través de la migración/difusión colectiva. Respectivamente, la E-cadherina se puede reducir, pero no eliminarse (Sterneck *et. al.*, 2020). Esto implica que la diseminación de células cancerosas puede no requerir TEMc más bien transiciones fluidas entre los fenotipos E/M lo

que resulta en una TEMp. En consecuencia, la expresión de E-cadherina puede contribuir a la migración celular colectiva, a la supervivencia de las células cancerosas en condiciones de hipoxia, el establecimiento de metástasis y la resistencia a la quimioterapia (Balamurugan *et. al*, 2023). Nuestros resultados del WB mostraron que las células MCF 7 al estimularlas con 0.1  $\mu\text{M}$ , 1  $\mu\text{M}$  y 10  $\mu\text{M}$  Dex en un lapso largo, se redujo la expresión del precursor de E-cadherina (135 kDa) (Figura 15), además de que hubo una nula expresión de E-cadherina madura (Figura 14), al compararlas con el control. Por otro lado, las células MCF 7 estimuladas con 0.1  $\mu\text{M}$ , 1  $\mu\text{M}$  y 10  $\mu\text{M}$  Dex en un lapso corto tuvieron un aumento en la expresión del precursor de E-cadherina (Figura 15) y hubo presencia de E-cadherina madura (Figura 14). En ambos casos hubo expresión de E-cadherina y esto puede deberse a que Dex da paso a una TEMp (Figura 16).



**Figura 16. Efecto de Dex sobre E-cadherina en células MCF 7**

La expresión de E-cadherina y cambios observados en la morfología de células MCF 7 estimuladas con 0.1  $\mu\text{M}$ , 1  $\mu\text{M}$  y 10  $\mu\text{M}$  Dex en un lapso corto y largo, indican que las células se encuentran en una TEMp la cual se caracteriza por un fenotipo híbrido E/M.

## CONCLUSIÓN

- Las células MCF 7 estimuladas con Dex a una concentración de 0.1  $\mu\text{M}$ , 1  $\mu\text{M}$  y 10  $\mu\text{M}$ , presentaron un cambio de fenotipo epitelial a mesenquimal y una disminución en la viabilidad celular que se presentó en el 5to día de tratamiento.
- Las células MCF 7 estimuladas con 100  $\mu\text{M}$  Dex presentaron una casi nula viabilidad mientras que las estimuladas con 1000  $\mu\text{M}$  Dex presentaron una nula viabilidad.
- Las células MCF 7 estimuladas con 0.1  $\mu\text{M}$ , 1  $\mu\text{M}$  Dex durante un lapso corto y largo; y las células estimuladas con 10  $\mu\text{M}$  Dex durante un lapso corto, migraron más lento.
- Las células MCF 7 estimuladas con 10  $\mu\text{M}$  Dex durante un lapso largo tuvieron un mayor aumento en la migración celular, un aumento del PMM y una alteración del metabolismo celular.
- Las células MCF 7 estimuladas con Dex adquirieron un fenotipo híbrido E/M en el cual se mantuvo la expresión de E-cadherina.

## REFERENCIAS

1. Aban, C. E., Lombardi, A., Neiman, G., Biani, M. C., La Greca, A., Waisman, A., Moro, L. N., Sevlever, G., Miriuka, S. & Luzzani, C. (2021). Downregulation of E-cadherin in pluripotent stem cells triggers partial EMT. *Sci Rep.* Vol. 11 (1):2048. Doi: [10.1038/s41598-021-81735-1](https://doi.org/10.1038/s41598-021-81735-1). PMID: 33479502; PMCID: PMC7820496.
2. Adebayo, M., Singh, S., Singh, A. P. & Dasgupta, S. (2021). Mitochondrial fusion and fission: The fine-tune balance for cellular homeostasis. *FASEB J.* Vol. 35 (6):e21620. Doi: [10.1096/fj.202100067R](https://doi.org/10.1096/fj.202100067R). PMID: 34048084; PMCID: PMC8415099.
3. Afshari, A. R., Sanati, M., Aminyavari, S., Shakeri, F., Bibak, B., Keshavarzi, Z., Soukhtanloo, M., Jalili-Nik, M., Sadeghi, M. M., Mollazadeh, H., Johnston, T. P. & Sahebkar, A. (2022). Advantages and drawbacks of dexamethasone in glioblastoma multiforme. *Crit Rev Oncol Hematol.* Vol. 172. Doi: [10.1016/j.critrevonc.2022.103625](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103625) PMID: 35158070.
4. Alam, F., Mezhal, F., El-Hasasna, H., Nair, V. A., Aravind, S. R., Saber-Ayad, M., El-Serafi, A. & Abdel-Rahman, W. M. (2017). The role of p53-microRNA 200-Moesin axis in invasion and drug resistance of breast cancer cells. *Tumour Biol.* Vol. 39 (9):1010428317714634. Doi: [10.1177/1010428317714634](https://doi.org/10.1177/1010428317714634) PMID: 28933253.
5. Allauca, P. (2019). Determinación del potencial de membrana mitocondrial mediante citometría de flujo durante el proceso de criopreservación de espermatozoides epididimarios de alpacas. *Rev Inv Vet* Vol. 30 (1): 288-298. Recuperado de: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rivep/v30n1/a29v30n1.pdf>
6. Aoki, S., Morita, M., Hirao, T., Yamaguchi, M., Shiratori, R., Kikuya, M., Chibana, H. & Ito, K. (2017). Shift in energy metabolism caused by glucocorticoids enhances the effect of cytotoxic anti-cancer drugs against acute lymphoblastic leukemia cells. *Oncotarget.* Vol. 8 (55):94271-94285. Doi: [10.18632/oncotarget.21689](https://doi.org/10.18632/oncotarget.21689). PMID: 29212227; PMCID: PMC5706873.
7. Balamurugan, K., Poria, D. K., Seharen, S. W., Krishnamurthy, S., Tang, W., McKennett, L., Padmanaban, V., Czarra, K., Ewald, A. J., Ueno, N. T., Ambs, S., Sharan, S. & Sterneck, E. (2023). Stabilization of E-cadherin adhesions by COX-2/GSK3 $\beta$  signaling is a targetable pathway in metastatic breast cancer. *JCI Insight.* Vol. 8 (6):e156057. Doi: [10.1172/jci.insight.156057](https://doi.org/10.1172/jci.insight.156057). PMID: 36757813; PMCID: PMC10070121.
8. Battaglia, N. G., Uccello, T. P., Hughson, A., Garrett-Larsen, J., Caldon, J. J., Qiu, H., Gerber, S. A. & Lord, E. M. (2021). Coadministration of a Clinically Relevant

- Dexamethasone Dosage With Ablative Radiation Therapy Reduces Peripheral Lymphocytes But Does Not Alter In Vivo Intratumoral Lymphocyte Phenotype or Inhibit Efficacy of Radiation Therapy in a Murine Colorectal Tumor Model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Vol. 111 (1):284-296. Doi: [10.1016/j.ijrobp.2021.04.021](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.04.021). PMID: 33933481; PMCID: PMC9154044.
9. Begum, H. M. & Shen, K. (2023). Intracellular and microenvironmental regulation of mitochondrial membrane potential in cancer cells. *WIREs Mech Dis*. Vol. 3:e1595. Doi:[10.1002/wsbm.1595](https://doi.org/10.1002/wsbm.1595). PMID: 36597256.
  10. Benedetti, I. & Reyes, N. (2015). Transición epitelial-mesenquimal en la progresión del adenocarcinoma prostático. *Iatreia*, Vol. 28 (4): 420-433. Recuperado de: <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.v28n4a07>
  11. Bergman, O. & Ben-Shachar, D. (2016). Mitochondrial Oxidative Phosphorylation System (OXPHOS) Deficits in Schizophrenia: Possible Interactions with Cellular Processes. *Can J Psychiatry*. Vol. 61 (8):457-69. Doi: [10.1177/0706743716648290](https://doi.org/10.1177/0706743716648290) PMID: 27412728; PMCID: PMC4959648.
  12. Bobba-Alves, N., Sturm, G., Lin, J., Ware, S. A., Karan, K. R., Monzel, A. S., Bris, C., Procaccio, V., Lenaers, G., Higgins-Chen, A., Levine, M., Horvath, S., Santhanam, B. S., Kaufman, B. A., Hirano, M., Epel, E. & Picard, M. (2023). Cellular allostatic load is linked to increased energy expenditure and accelerated biological aging. *Psychoneuroendocrinology*. Vol. 155:106322. Doi: [10.1016/j.psyneuen.2023.106322](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2023.106322). PMID: 37423094.
  13. Butz, H. & Patócs, A. (2022). Mechanisms behind context-dependent role of glucocorticoids in breast cancer progression. *Cancer Metastasis Rev*. Doi: [10.1007/s10555-022-10047-1](https://doi.org/10.1007/s10555-022-10047-1). PMID: 35761157.
  14. Cai, L., Hua, C., Geng, Y., Chen, Q., Niu, L., Tao, S., Ni, Y. & Zhao, R. (2019). Chronic Dexamethasone exposure activates the TLR4-Mediated inflammation pathway and induces epithelial apoptosis in the goat colon. *Biochem Biophys Res Commun*. Vol. 518 (1):7-13. Doi: [10.1016/j.bbrc.2019.07.071](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.07.071). PMID: 31439374.
  15. Cappiello, F., Casciaro, B. & Mangoni, M. L. (2018). A Novel In Vitro Wound Healing Assay to Evaluate Cell Migration. *J Vis Exp*. Exp. (133):56825. Doi: [10.3791/56825](https://doi.org/10.3791/56825). PMID: 29608162; PMCID: PMC5931780.
  16. Chen, X., Feng, J., Chen, W., Shao, S., Chen, L. & Wan, H. (2022). Small extracellular vesicles: from promoting pre-metastatic niche formation to therapeutic strategies in

- breast cancer. *Cell Commun Signal*. Vol. 20 (1):141. Doi: [10.1186/s12964-022-00945-w](https://doi.org/10.1186/s12964-022-00945-w). PMID: 36096820; PMCID: PMC9465880.
17. Chernoiivanenko, I. S., Matveeva, E. A., Gelfand, V. I., Goldman, R. D. & Minin, A. A. (2014). Mitochondrial membrane potential is regulated by vimentin intermediate filaments. *FASEB J*. Vol. 29 (3):820-7. Doi: [10.1096/fj.14-259903](https://doi.org/10.1096/fj.14-259903). PMID: 25404709; PMCID: PMC4422353.
18. Comsa, S., Cimpean, A. M. & Raica, M. (2015). The Story of MCF-7 Breast Cancer Cell Line: 40 years of Experience in Research. *Anticancer Research*. Vol. 35 (6):3147-3154. Recuperado de: <https://ar.iijournals.org/content/35/6/3147.short>
19. Costa, M. L., de-Andrade-Rosa, I., Andrade, L., Mermelstein & C.-Coutinho, C. (2020). Distinct interactions between epithelial and mesenchymal cells control cell morphology and collective migration during sponge epithelial to mesenchymal transition. *J Morphol*. Vol. 281 (2):183-195. Doi: [10.1002/jmor.21090](https://doi.org/10.1002/jmor.21090). PMID: 31854473.
20. Crozier, M., Tubman, J., Fifield, B. A., Ferraiuolo, R. M., Ritchie, J., Zuccato, K., Mailloux, E., Sinha, I., Hamm, C & Porter, L. A. (2022). Frequently used antiemetic agent dexamethasone enhances the metastatic behaviour of select breast cancer cells. *PLoS One*. Vol. 17 (9):e0274675. Doi: [10.1371/journal.pone.0274675](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274675). PMID: 36107918; PMCID: PMC9477352.
21. Cruz, J. M. (2019). *Dosis única preoperatoria de dexametasona para dolor postoperatorio en cirugía de miembros pélvicos*. [Tesis de Especialidad En Anestesiología]. Universidad Veracruzana. Recuperado de: <https://cdigital.uv.mx/bitstream/handle/1944/49238/CruzDiazJuan.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
22. Dayoub, A., Fokin, A. I., Lomakina, M. E., James, J., Plays, M., Jacquin, T., Novikov, N. M., Vorobyov, R. S., Schegoleva, A. A., Rysenkova, K. D., Gaboriaud, J., Leonov, S. V., Denisov, E. V., Gautreau, A. M. & Alexandrova, A. Y. (2022). Inactivation of PTEN and ZFH3 in Mammary Epithelial Cells Alters Patterns of Collective Cell Migration. *Int J Mol Sci*. Vol. 24 (1):313. Doi: [10.3390/ijms24010313](https://doi.org/10.3390/ijms24010313). PMID: 36613756; PMCID: PMC9820126.
23. Di Mambro, T., Pelliello, G., Agyapong, E. D., Carinci, M., Chianese, D., Giorgi, C., Morciano, G., Patergnani, S., Pinton, P. & Rimessi, A. (2023). The Tricky Connection between Extracellular Vesicles and Mitochondria in Inflammatory-Related Diseases.

- Int J Mol Sci.* Vol 24 (9):8181. Doi: [10.3390/ijms24098181](https://doi.org/10.3390/ijms24098181). PMID: 37175888; PMCID: PMC10179665.
24. Dwyer, A. R., Perez-Kerkvliet, C., Truong, T. H., Hagen, K. M., Krutilina, R. I., Parke, D. N., Oakley, R. H., Liddle, C., Cidlowski, J. A., Seagroves, T. N. & Lange, C. A. (2023). Glucocorticoid Receptors Drive Breast Cancer Cell Migration and Metabolic Reprogramming via PDK4. *Endocrinology*. Vol. 164 (7):bqad083. Doi: [10.1210/endo/bqad083](https://doi.org/10.1210/endo/bqad083). PMID: 37224504; PMCID: PMC10251300.
25. Fang, L., Zhang, M., Li, J., Zhou, L., Tamm, M. & Roth, M. (2022). Airway Smooth Muscle Cell Mitochondria Damage and Mitophagy in COPD via ERK1/2 MAPK. *Int J Mol Sci.* Vol. 23 (22):13987. Doi: [10.3390/ijms232213987](https://doi.org/10.3390/ijms232213987). PMID: 36430467; PMCID: PMC9694999.
26. Feger, M., Ewendt, F., Strotmann, J., Schäffler, H., Kempe-Teufel, D., Glosse, P., Stangl, G. I. & Föller, M. (2021). Glucocorticoids dexamethasone and prednisolone suppress fibroblast growth factor 23 (FGF23). *J Mol Med (Berl)*. Vol 99 (5):699-711. Doi: [10.1007/s00109-021-02036-8](https://doi.org/10.1007/s00109-021-02036-8). PMID: 33517471; PMCID: PMC8055636.
27. Feng, X., Feng, W., Ji, Y., Jin, T., Li, J. & Guo, J. (2022). Transforming growth factor- $\beta$ 1 negatively regulates SOCS7 via EGR1 during wound healing. *Cell Commun Signal*. Vol. 20 (1):86. Doi: [10.1186/s12964-022-00893-5](https://doi.org/10.1186/s12964-022-00893-5) PMID: 35706000; PMCID: PMC9199118.
28. Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., Ji, X., Liu, W., Huang, B., Luo, W., Liu, B., Lei, Y., Du, S., Vuppapalapati, A., Luu, H. H., Haydon, R. C., He, T. C. & Ren, G. (2018). Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis*. Vol. 5 (2):77-106. Doi: [10.1016/j.gendis.2018.05.001](https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.001). PMID: 30258937; PMCID: PMC6147049.
29. Freitas, J. T., Jozic, I. & Bedogni, B. (2021). Wound Healing Assay for Melanoma Cell Migration. *Methods in Molecular Biology*. Vol. 2265. Doi: [10.1007/978-1-0716-1205-7\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1205-7_4). PMID: 33704705.
30. Gao, C., Zhou, Y., Li, H., Cong, X., Jiang, Z., Wang, X., Cao, R. & Tian, W. (2017). Antitumor effects of baicalin on ovarian cancer cells through induction of cell apoptosis and inhibition of cell migration in vitro. *Mol Med Rep*. Vol. 16 (6):8729-8734. Doi: [10.3892/mmr.2017.7757](https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7757). PMID: 29039573; PMCID: PMC5779949.
31. Geng, F., Zhu, W., Anderson, R. A., Leber, B. & Andrews, D. W. (2012). Multiple post-translational modifications regulate E-cadherin transport during apoptosis. *J Cell*

- Sci.* Vol. 125(Pt 11):2615-25. Doi: [10.1242/jcs.096735](https://doi.org/10.1242/jcs.096735). PMID: 22375065; PMCID: PMC3706076.
32. Grada, A., Otero-Vinas, M., Prieto-Castrillo, F., Obagi, Z. & Falanga, V. (2017). Research Techniques Made Simple: Analysis of Collective Cell Migration Using the Wound Healing Assay. *J Invest Dermatol.* Vol. 137(2):e11-e16. Doi: [10.1016/j.jid.2016.11.020](https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.11.020). PMID: 28110712.
33. Greenburg, G., & Hay, E. D. (1982). Epithelia suspended in collagen gels can lose polarity and express characteristics of migrating mesenchymal cells. *The Journal of cell biology.* Vol. 95 (1):333-339. Doi: [10.1083/jcb.95.1.333](https://doi.org/10.1083/jcb.95.1.333).
34. Guo, J., Ma, K., Xia, H. M., Chen, Q. K., Li, L., Deng, J., Sheng, J., Hong, Y. Y. & Hu, J. P. (2018). Androgen receptor reverts dexamethasone-induced inhibition of prostate cancer cell proliferation and migration. *Mol Med Rep.* Vol. 17(4):5887-5893. Doi: [10.3892/mmr.2018.8566](https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8566). PMID: 29436611; PMCID: PMC5866034.
35. Gutiérrez-Becerra, R. (2021). *Determinación De Expresión De Receptores Estrogénicos Alfa Y Beta En Biopsias De Pacientes Con Cáncer De Mama Ductal.* [Tesis de Maestro En Ciencias Médicas E Investigación]. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Recuperado de: <https://repositorioinstitucional.buap.mx/handle/20.500.12371/14998>
36. Han, S., Bui, N. T., Ho, M. T., Kim, Y. M., Cho, M. & Shin, D. B. (2016). Dexamethasone Inhibits TGF- $\beta$ 1-Induced Cell Migration by Regulating the ERK and AKT Pathways in Human Colon Cancer Cells Via CYR61. *Cancer Res Treat.* Vol. 48(3):1141-53. Doi: [10.4143/crt.2015.209](https://doi.org/10.4143/crt.2015.209). PMID: 26693911; PMCID: PMC4946372.
37. Horvath, E. (2021). Subtipos moleculares del cáncer mamario: lo que el radiólogo dedicado a imágenes mamarias debe saber. *Revista chilena de radiología.* Vol. 27 (1): 17-26. Recuperado de: <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-93082021000100017>
38. Ichikawa, M. K., Endo, K., Itoh, Y., Osada, A. H., Kimura, Y., Ueki, K., Yoshizawa, K., Miyazawa, K. & Saitoh, M. (2022). Ets family proteins regulate the EMT transcription factors Snail and ZEB in cancer cells. *FEBS Open Bio.* Doi: [10.1002/2211-5463.13415](https://doi.org/10.1002/2211-5463.13415) PMID: 35451213; PMCID: PMC9249322.
39. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (18 de Octubre de 2021). Estadísticas a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer de mama (19 De Octubre). Comunicado De Prensa Núm. 571/21. Recuperado de: [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP\\_LUCHACA\\_NCER2021.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_LUCHACA_NCER2021.pdf)

40. Jang, Y. H., Shin, H. S., Sun-Choi, H., Ryu, E. S., Jin-Kim, M., Ki-Min, S., Lee, J. H., Kook-Lee, H., Kim, K. H. & Kang, D. H. (2013). Effects of dexamethasone on the TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition in human peritoneal mesothelial cells. *Lab Invest.* Vol. 93(2):194-206. Doi: [10.1038/labinvest.2012.166](https://doi.org/10.1038/labinvest.2012.166). PMID: 23207448.
41. Jiang, S., Mao, C., Jiang, B., Tan, Q. & Deng, B. (2020). High Expression of BCAR1 by Circulating Tumor Cells and Tumor Tissues Is Predictive of a Poor Prognosis of Early-Stage Lung Adenocarcinoma Potentially Due to Regulation of Epithelial-Mesenchymal Transition. *Technol Cancer Res Treat.* Vol. 19 Doi: [10.1177/1533033820983086](https://doi.org/10.1177/1533033820983086). PMID: 33334252; PMCID: PMC7758864.
42. Jusino, S., Rivera-Rivera, Y., Chardón-Colón, C., Ruiz-Justiz, A. J., Vélez-Velázquez, J., Isidro, A., Cruz-Robles, M. E., Bonilla-Claudio, M., Armaiz-Pena, G. N. & Saavedra, H. I. (2021). E2F3 drives the epithelial-to-mesenchymal transition, cell invasion, and metastasis in breast cancer. *Exp Biol Med (Maywood)*. Vol. 246 (19):2057-2071. Doi: [10.1177/15353702211035693](https://doi.org/10.1177/15353702211035693). PMID: 34365840; PMCID: PMC8524769.
43. Justus, C. R., Leffler, N., Ruiz-Echevarria, M. & Yang, L. V. (2014). In vitro cell migration and invasion assays. *J Vis Exp.* Vol. (88):51046. Doi: [10.3791/51046](https://doi.org/10.3791/51046). PMID: 24962652; PMCID: PMC4186330.
44. Kadmiel, M. & Cidlowski, J. A. (2013). Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* Vol. 34(9):518-30. Doi: [10.1016/j.tips.2013.07.003](https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.07.003). PMID: 23953592; PMCID: PMC3951203.
45. Kadmiel, M., Janoshazi, A., Xu, X. & Cidlowski, J. A. (2016). Glucocorticoid action in human corneal epithelial cells establishes roles for corticosteroids in wound healing and barrier function of the eye. *Exp Eye Res.* Vol. 152:10-33. Doi: [10.1016/j.exer.2016.08.020](https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.08.020). PMID: 27600171; PMCID: PMC5097880.
46. Karra, A. G., Tsialtas, I., Kalousi, F. D., Georgantopoulos, A., Sereti, E., Dimas, K. & Psarra, A. G. (2023). Increased Expression of the Mitochondrial Glucocorticoid Receptor Enhances Tumor Aggressiveness in a Mouse Xenograft Model. *Int J Mol Sci.* Vol. 24(4):3740. Doi: [10.3390/ijms24043740](https://doi.org/10.3390/ijms24043740). PMID: 36835152; PMCID: PMC9966287.
47. Kaszak, I., Witkowska-Piłaszewicz, O., Niewiadomska, Z., Dworecka-Kaszak, B., Ngosa-Toka, F. & Jurka, P. (2020). Role of Cadherins in Cancer-A Review. *Int J Mol*

- Sci.* Vol. 21(20):7624. Doi: [10.3390/ijms21207624](https://doi.org/10.3390/ijms21207624). PMID: 33076339; PMCID: PMC7589192.
48. Kim, H., Moon, S., Lee, D., Park, J., Kim, C. H., Kim, Y. M. & Choi, Y. K. (2023). Korean Red Ginseng-Induced SIRT3 Promotes the Tom22-HIF-1 $\alpha$  Circuit in Normoxic Astrocytes. *Cells*. Vol. 12(11):1512. Doi: [10.3390/cells12111512](https://doi.org/10.3390/cells12111512). PMID: 37296633; PMCID: PMC10252242.
49. Kim, J. H., Hwang, Y. J., Han, S. H., Lee, Y. E., Kim, S., Kim, Y. J., Cho, J. H., Kwon, K. A., Kim, J. H. & Kim, S. H. (2015). Dexamethasone inhibits hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in colon cancer. *World J Gastroenterol*. Vol. 21(34): 9887-9899. Doi: [10.3748/wjg.v21.i34.9887](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i34.9887). PMID: 26379394.
50. Lara-Reyes, J. A., Castillo-García, Z. H., Aranda-Abreu, G. E., Herrera-Covarrubias, D., Sampieri-Ramírez, C. L., Aquino-Gálvez, A., Suárez-Medellín, J. M., Hernández-Aguilar, M. E. & Rojas-Durán, F. (2022). Prolactin increases cell migration of MCF-7 cells without inducing an epithelium-mesenchyme transition. *Gaceta mexicana de oncología*. Vol. 21 (2):54-58. Recuperado de: <https://doi.org/10.24875/j.gamo.22000006>
51. Li, X., Michels, B. E., Tosun, O. E., Jung, J., Kappes, J., Ibing, S., Nataraj, N. B., Sahay, S., Schneider, M., Wörner, A., Becki, C., Ishaque, N., Feuerbach, L., Heßling, B., Helm, D., Will, R., Yarden, Y., Müller-Decker, K., Wiemann, S. & Körner, C. (2022). 5'isomiR-183-5p|+2 elicits tumor suppressor activity in a negative feedback loop with E2F1. *J Exp Clin Cancer Res*. Vol. 41 (1):190. Doi: [10.1186/s13046-022-02380-8](https://doi.org/10.1186/s13046-022-02380-8). PMID: 35655310; PMCID: PMC9161486.
52. Liliac, I. M., Ungureanu, B. S., Mărgăritescu, C., Sacerdoțianu, V. M., Săftoiu, A., Mogoantă, L., Moraru, E. & Pirici, D. (2022). E-Cadherin Modulation and Inter-Cellular Trafficking in Tubular Gastric Adenocarcinoma: A High-Resolution Microscopy Pilot Study. *Biomedicines*. Vol. 10(2):349. Doi: [10.3390/biomedicines10020349](https://doi.org/10.3390/biomedicines10020349). PMID: 35203558; PMCID: PMC8961786.
53. Lin, S., Wang, J., Ye, Z., Ip, N. Y. & Lin, S. C. (2008). CDK5 activator p35 downregulates E-cadherin precursor independently of CDK5. *FEBS Lett*. Vol. 582(8):1197-202. Doi: [10.1016/j.febslet.2008.02.053](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.02.053). PMID: 18325333.
54. Loh, C. Y., Chai, J. Y., Tang, T. F., Wong, W. F., Sethi, G., Shanmugam, M. K., Chong, P. P. & Looi, C. Y. (2019). The E-Cadherin and N-Cadherin Switch in Epithelial-to-Mesenchymal Transition: Signaling, Therapeutic Implications, and Challenges. *Cells*.

- Vol. 8 (10):1118. Doi: [10.3390/cells8101118](https://doi.org/10.3390/cells8101118). PMID: 31547193; PMCID: PMC6830116.
55. Lopez-Knowles, E., Detre, S., Hills, M., Schuster, E. F., Cheang, M. C. U., Tovey, H., Kilburn, L. S., Bliss, J. M., Robertson, J., Mallon, E., Skene, A., Evans, A., Smith, I. & Dowsett, M. (2022). Relationship between ER expression by IHC or mRNA with Ki67 response to aromatase inhibition: a POETIC study. *Breast Cancer Res.* Vol. 24 (1):61. Doi: [10.1186/s13058-022-01556-6](https://doi.org/10.1186/s13058-022-01556-6). PMID: 36096872; PMCID: PMC9466340.
56. López-López, J. L., Atri-Salame, N., Borges-Ocejo, X. & Salame-Waxman, D. (2022). Cáncer de mama en un hombre joven. *Med Int Méx.* Vol. 38 (5): 1080-1089. Doi: <https://doi.org/10.24245/mim.v38i5.4747>
57. Luan, G., Li, G., Ma, X., Jin, Y., Hu, N., Li, J., Wang, Z. & Wang, H. (2019). Dexamethasone-Induced Mitochondrial Dysfunction and Insulin Resistance-Study in 3T3-L1 Adipocytes and Mitochondria Isolated from Mouse Liver. *Molecules.* Vol. 24 (10):1982. Doi: [10.3390/molecules24101982](https://doi.org/10.3390/molecules24101982). PMID: 31126054; PMCID: PMC6572075.
58. Lüönd, F., Sugiyama, N., Bill, R., Bornes, L., Hager, C., Tang, F., Santacrose, N., Beisel, C., Ivanek, R., Bürglin, T., Tiede, S., van-Rheenen, J. & Christofori, G. (2021). Distinct contributions of partial and full EMT to breast cancer malignancy. *Dev Cell.* Vol. 56(23):3203-3221.e11. Doi: [10.1016/j.devcel.2021.11.006](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2021.11.006). PMID: 34847378.
59. Luvanda, M. K., Posch, W., Noureen, A., Lafon, E., Zaderer, V., Lass-Flörl, C. & Wilflingseder, D. (2021). Dexamethasone Creates a Suppressive Microenvironment and Promotes *Aspergillus fumigatus* Invasion in a Human 3D Epithelial/Immune Respiratory Model. *J Fungi (Basel).* Vol. 7(3):221. Doi: [10.3390/jof7030221](https://doi.org/10.3390/jof7030221). PMID: 33803702; PMCID: PMC8003030.
60. Markopoulos, G. S., Roupakia, E., Marcu, K. B. & Kolettas, E. (2019). Epigenetic Regulation of Inflammatory Cytokine-Induced Epithelial-To-Mesenchymal Cell Transition and Cancer Stem Cell Generation. *Cells.* Vol. 8 (10):1143. Doi: [10.3390/cells8101143](https://doi.org/10.3390/cells8101143). PMID: 31557902; PMCID: PMC6829508.
61. Martínez-Alonso, A. B. (2020). Papel de los miARNs en el cáncer de mama en general y en el estrógeno dependiente en particular. [Grado en Medicina]. Universidad de Cantabria. Recuperado de: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/19433/MARTINEZ%20ALONSO%20c%20AIDA%20BAIZAN.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

62. Matveeva, E. A., Venkova, L. S., Chernovivanenko, I. S. & Minin, A. A. (2015) Vimentin is involved in regulation of mitochondrial motility and membrane potential by Rac1. *Biol Open*. Vol. 4(10):1290-7. Doi: [10.1242/bio.011874](https://doi.org/10.1242/bio.011874). PMID: 26369929; PMCID: PMC4610213.
63. McNamara, K. M., Kannai, A. & Sasano, H. (2018). Possible roles for glucocorticoid signalling in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol*. Vol. 466:38-50. Doi: [10.1016/j.mce.2017.07.004](https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.07.004). PMID: 28687451.
64. Melnik, D., Sahana, J., Corydon, T. J., Kopp, S., Nassef, M. Z., Wehland, M., Infanger, M., Grimm, D. & Krüger, M. (2020). Dexamethasone Inhibits Spheroid Formation of Thyroid Cancer Cells Exposed to Simulated Microgravity. *Cells*. Vol. 9(2):367. Doi: [10.3390/cells9020367](https://doi.org/10.3390/cells9020367). PMID: 32033410; PMCID: PMC7072698.
65. Mendonça-Gomes, J. M., Valverde, T. M., Martins, T. M. D. M., Charlie-Silva, I., Padovani, B. N., Fénero, C. M., da-Silva, E. M., Domingues, R. Z., Melo-Hoyos, D. C., Corrêa-Junior, J. D., Câmara, N. O. S., Góes, A. M. & Gomes, D. A. (2021). Long-term dexamethasone treatment increases the engraftment efficiency of human breast cancer cells in adult zebrafish. *Fish Shellfish Immunol Rep*. Vol. 2:100007. Doi: [10.1016/j.fsirep.2021.100007](https://doi.org/10.1016/j.fsirep.2021.100007). PMID: 36420484; PMCID: PMC9680069.
66. Mohammadi, L., Mosayyebi, B., Imani, M. & Rahmati, M. (2022). Dexamethasone Reduces Cell Adhesion and Migration of T47D Breast Cancer Cell Line. *Anticancer Agents Med Chem*. Vol. 22(13):2494-2501. Doi: [10.2174/1871520621666201214150427](https://doi.org/10.2174/1871520621666201214150427). PMID: 33319693.
67. Navas, T., Kinders, R. J., Lawrence, S. M., Ferry-Galow, K. V., Borgel, S., Hollingshead, M. G., Srivastava, A. K., Alcoser, S. Y., Makhlouf, H. R., Chuaqui, R., Wilsker, D. F., Konaté, M. M., Miller, S. B., Voth, A. R., Chen, L., Vilimas, T., Subramanian, J., Rubinstein, L., Kummar, S., Chen, A. P., Bottaro, D. P., Doroshov, J. H. & Parchment, R. E. (2020). Clinical Evolution of Epithelial-Mesenchymal Transition in Human Carcinomas. *Cancer Res*. Vol. 80(2):304-318. Doi: [10.1158/0008-5472.CAN-18-3539](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-3539). PMID: 31732654; PMCID: PMC8170833.
68. Nicolaidis, N. C., Chrousos, G. & Kino, T. (2020). Glucocorticoid Receptor. In: Feingold, K. R., Anawalt, B., Boyce, A., et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. PMID: 25905394.
69. Obaidi, I., Blanco-Fernández, A. & McMorrow, T. (2022). Curcumin Sensitises Cancerous Kidney Cells to TRAIL Induced Apoptosis via Let-7C Mediated

- Deregulation of Cell Cycle Proteins and Cellular Metabolism. *Int J Mol Sci.* Vol. 23(17):9569. Doi: [10.3390/ijms23179569](https://doi.org/10.3390/ijms23179569). PMID: 36076967; PMCID: PMC9455736.
70. Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN). (2020). Número estimado de casos incidentes en México, mujeres, mayores de 20 años. *International Agency for Research on Cancer 2023* Recuperado de: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multiple?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=countries&population=900&populations=484&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=4&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=10&group\\_cancer=0&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1&type\\_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type\\_sort=0&type\\_nb\\_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D#collapse-by\\_country](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multiple?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=484&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=4&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=0&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D#collapse-by_country)
71. Okuda, S., Yamakado, N., Higashikawa, K., Uetsuki, R., Ishida, F., Rizqiawan, A., Ono, S., Mizuta, K., Kamata, N. & Tobiume, K. (2022). Dexamethasone resets stable association of nuclear Snail with LSD1 concomitant with transition from EMT to partial EMT. *Biochem Biophys Res.* Vol. 30:101277. Doi: [10.1016/j.bbrep.2022.101277](https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2022.101277). PMID: 35592611; PMCID: PMC9110894.
72. Organización Mundial de la Salud (OMS). (26 de marzo de 2021). Cáncer de mama. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer#:~:text=El%20c%C3%A1ncer%20de%20mama%20es,de%20mortalidad%20en%20las%20mujeres>
73. Peng, J. Y., Lin, C. C., Chen, Y. J., Kao, L. S., Liu, Y. C., Chou, C. C., Huang, Y. H., Chang, F. R., Wu, Y. C., Tsai, Y. S. & Hsu, C. N. (2011). Automatic morphological subtyping reveals new roles of caspases in mitochondrial dynamics. *PLoS Comput Biol.* Vol. 7(10):e1002212. Doi: [10.1371/journal.pcbi.1002212](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002212). PMID: 21998575; PMCID: PMC3188504.
74. Perez-Kerkvliet, C., Dwyer, A. R., Diep, C. H., Oakley, R. H., Liddle, C., Cidlowski, J. A. & Lange, C. A. (2020). Glucocorticoid receptors are required effectors of TGFβ1-induced p38 MAPK signaling to advanced cancer phenotypes in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* Vol. 22 (1):39. Doi: [10.1186/s13058-020-01277-8](https://doi.org/10.1186/s13058-020-01277-8). PMID: 32357907; PMCID: PMC7193415.
75. Pérez-Calderas, D. E. (2022). *La importancia de los miARNs en la regulación y progresión tumoral de células de cáncer de mama*. [Tesis de Licenciado en

- Biomedicina]. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Recuperado de: <https://repositorioinstitucional.buap.mx/handle/20.500.12371/16276>
76. Pijuan, J., Barceló, C., Moreno, D. F., Maiques, O., Sisó, P., Marti, R. M., Macià, A. & Panosa, A. (2019). *In vitro* Cell Migration, Invasion, and Adhesion Assays: From Cell Imaging to Data Analysis. *Front Cell Dev Biol.* Vol. 7:107. Doi: [10.3389/fcell.2019.00107](https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00107). PMID: 31259172; PMCID: PMC6587234.
77. Ponticelli, C. & Locatelli, F. (2018). Glucocorticoids in the Treatment of Glomerular Diseases: Pitfalls and Pearls. *Clin J Am Soc Nephrol.* Vol. 13 (5):815-822. Doi: [10.2215/CJN.12991117](https://doi.org/10.2215/CJN.12991117). PMID: 29475991; PMCID: PMC5969489.
78. Presman, D. M. (2019). ¿El ocaso del modelo disociado de acción glucocorticoidea? *Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales; Anales de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de Buenos Aires.* Vol. 71; 88-101. Recuperado de: [https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/142704/CONICET\\_Digital\\_Nro.cfe6c58c-0e96-4ac3-8534-ddba46955599\\_A.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/142704/CONICET_Digital_Nro.cfe6c58c-0e96-4ac3-8534-ddba46955599_A.pdf?sequence=2&isAllowed=y)
79. Protasoni, M. & Zeviani, M. (2021). Mitochondrial Structure and Bioenergetics in Normal and Disease Conditions. *Int J Mol Sci.* Vol. 22 (2):586. Doi: [10.3390/ijms22020586](https://doi.org/10.3390/ijms22020586). PMID: 33435522; PMCID: PMC7827222.
80. Ren, Q., Khoo, W. H., Corr, A. P., Phan, T. G., Croucher, P. I. & Stewart, S. A. (2022). Gene expression predicts dormant metastatic breast cancer cell phenotype. *Breast Cancer Res.* Vol. 24 (1):10. Doi: [10.1186/s13058-022-01503-5](https://doi.org/10.1186/s13058-022-01503-5). PMID: 35093137; PMCID: PMC8800302.
81. Rodrigues, T. & Ferraz, L. S. (2020). Therapeutic potential of targeting mitochondrial dynamics in cancer. *Biochem Pharmacol.* Vol. 182:114282. Doi: [10.1016/j.bcp.2020.114282](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114282). PMID: 33058754.
82. Rojas-Sánchez, G. (2021). *Efecto de la inhibición de la autofagia en la transición epitelio mesenquimal de líneas celulares de cáncer de mama.* [Tesis de Doctora en Ciencias Químicas en el Área de Bioquímica y Biología Molecular]. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Recuperado de: <https://repositorioinstitucional.buap.mx/handle/20.500.12371/15779>
83. Rubtsova, S. N., Zhitnyak, I. Y. & Gloushankova, N. A. (2021). Phenotypic Plasticity of Cancer Cells Based on Remodeling of the Actin Cytoskeleton and Adhesive Structures. *Int J Mol Sci.* Vol. 22(4):1821. Doi: [10.3390/ijms22041821](https://doi.org/10.3390/ijms22041821). PMID: 33673054; PMCID: PMC7918886.

84. Ryu, B., Je, J. G., Jeon, Y. J. & Yang, H. W. (2021). Zebrafish Model for Studying Dexamethasone-Induced Muscle Atrophy and Preventive Effect of Maca (*Lepidium meyenii*). *Cells*. Vol. 10(11):2879. Doi: [10.3390/cells10112879](https://doi.org/10.3390/cells10112879). PMID: 34831102; PMCID: PMC8616435.
85. Sanabria-Barreras, S. M. (2017). Tratamiento selectivo de cáncer de seno triple negativo, afectando la bioenergética mitocondrial. [Trabajo de Investigación de Doctor en Ciencias Biomédicas]. Universidad del Valle. Recuperado de: <https://bibliotecadigital.univalle.edu.co/handle/10893/14320>
86. Sargiacomo, C., Stonehouse, S., Mofitakhar, Z., Sotgia, F. & Lisanti, M. P. (2021). MitoTracker Deep Red (MTDR) Is a Metabolic Inhibitor for Targeting Mitochondria and Eradicating Cancer Stem Cells (CSCs), With Anti-Tumor and Anti-Metastatic Activity *In Vivo*. *Front Oncol*. Vol. 11:678343. Doi: [10.3389/fonc.2021.678343](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.678343). PMID: 34395247; PMCID: PMC8361836.
87. Sarmiento-Salinas, F. L. (2020). *Estudio de la secreción de citocinas mediada por especies reactivas de oxígeno (ERO) en cáncer de mama*. [Tesis de Doctorado en Ciencias Químicas en el Área de Bioquímica y Biología Molecular]. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Recuperado de: <https://repositorioinstitucional.buap.mx/handle/20.500.12371/10605>
88. Scarpa E, Mayor R. (2016). Collective cell migration in development. *J Cell Biol*. Vol. 212(2):143-55. Doi: [10.1083/jcb.201508047](https://doi.org/10.1083/jcb.201508047). PMID: 26783298; PMCID: PMC4738384.
89. Schumacher, L. (2019). Collective Cell Migration in Development. *Adv Exp Med Biol*. Vol. 1146:105-116. Doi: [10.1007/978-3-030-17593-1\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-17593-1_7). PMID: 31612456.
90. SenGupta, S., Parent, C. A. & Bear, J. E. (2021). The principles of directed cell migration. *Nat Rev Mol Cell Biol*. Vol. 22:529-547. Doi: [10.1038/s41580-021-00366-6](https://doi.org/10.1038/s41580-021-00366-6). PMID: 33990789; PMCID: PMC8663916.
91. Sócola, Z. E. & Lluma, T. A. (2016). Subtipo molecular de cáncer de mama Luminal A definido por inmunohistoquímica, como factor pronóstico de sobrevida, aplicado en especímenes quirúrgicos con previo diagnóstico de cáncer de mama. Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala, 2016. Universidad Central del Ecuador. Recuperado de: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/10662>
92. Steinbichler, T. B., Dudas, J., Ingruber, J., Glueckert, R., Sprung, S., Fleischer, F., Cidlinsky, N., Dejaco, D., Kofler, B., Giotakis, A. I., Skvortsova, I. I. & Riechelmann, H. (2020). Slug Is A Surrogate Marker of Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT)

- in Head and Neck Cancer. *J Clin Med*. Vol. 9(7):2061. Doi: [10.3390/jcm9072061](https://doi.org/10.3390/jcm9072061). PMID: 32630033; PMCID: PMC7408865.
93. Sterneck, E., Poria, D. K. & Balamurugan, K. (2020). Slug and E-Cadherin: Stealth Accomplices? *Front Mol Biosci*. Vol. 7:138. Doi: [10.3389/fmolb.2020.00138](https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00138). PMID: 32760736; PMCID: PMC7371942.
94. Tanabe, M., Tamura, H., Taketani, T., Okada, M., Lee, L., Tamura, I., Maekawa, R., Asada, H., Yamagata, Y. & Sugino, N. (2015). Melatonin protects the integrity of granulosa cells by reducing oxidative stress in nuclei, mitochondria, and plasma membranes in mice. *J Reprod Dev*. 61(1):35-41. Doi: [10.1262/jrd.2014-105](https://doi.org/10.1262/jrd.2014-105). PMID: 25366368; PMCID: PMC4354229.
95. Timmermans, S., Souffriau, J. & Libert, C. (2019). A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Front Immunol*. Vol 10:1545. Doi: [10.3389/fimmu.2019.01545](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01545). PMID: 31333672; PMCID: PMC6621919.
96. Trepap, X., Chen, Z. & Jacobson, K. (2012). Cell migration. *Compr Physiol*. Vol. 2(4):2369-92. Doi: [10.1002/cphy.c110012](https://doi.org/10.1002/cphy.c110012). PMID: 23720251; PMCID: PMC4457291.
97. Valaee, S., Yaghoobi, M. M. & Shamsara, M. (2017). Metformin inhibits gastric cancer cells metastatic traits through suppression of epithelial-mesenchymal transition in a glucose-independent manner. *PLOS ONE*. Vol. 12 (3): e0174486. Recuperado de: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174486>
98. Voutsadakis, I. A. (2016). Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) and Regulation of EMT Factors by Steroid Nuclear Receptors in Breast Cancer: A Review and in Silico Investigation. *J Clin Med*. Vol. 5 (1):11. Doi: [10.3390/jcm5010011](https://doi.org/10.3390/jcm5010011). PMID: 26797644; PMCID: PMC4730136.
99. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. (2021). *Mexico. Number of new cases in 2020, both sexes, all ages*. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
100. Xing, J., Qi, L., Liu, X., Shi, G., Sun, X. & Yang, Y. (2022). Roles of mitochondrial fusion and fission in breast cancer progression: a systematic review. *World J Surg Oncol*. Vol. 20 (1):331. Doi: [10.1186/s12957-022-02799-5](https://doi.org/10.1186/s12957-022-02799-5). PMID: 36192752.
101. Yamada, K. M. & Sixt, M. (2019). Mechanisms of 3D cell migration. *Nat Rev Mol Cell Biol*. Vol. 20 (12):738-752. Doi: [10.1038/s41580-019-0172-9](https://doi.org/10.1038/s41580-019-0172-9). PMID: 31582855.

102. Yang, R. & Yu, Y. (2021a). Glucocorticoids are double-edged sword in the treatment of COVID-19 and cancers. *Int J Biol Sci.* Vol. 17(6):1530-1537. Doi: [10.7150/ijbs.58695](https://doi.org/10.7150/ijbs.58695). PMID: 33907516; PMCID: PMC8071771.
103. Yang, M., Chen, J. & Wei, W. (2021b). Dimerization of glucocorticoid receptors and its role in inflammation and immune responses. *Pharmacol Res.* Doi: [10.1016/j.phrs.2020.105334](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105334). PMID: 33276107.
104. Yao, Y., Yao, Q. Y., Xue, J. S., Tian, X. Y., An, Q. M., Cui, L. X., Xu, C., Su, H., Yang, L., Feng, Y. Y., Hao, C. Y. & Zhou, T. Y. (2020). Dexamethasone inhibits pancreatic tumor growth in preclinical models: Involvement of activating glucocorticoid receptor. *Toxicol Appl Pharmacol.* Vol. 401 Doi: [10.1016/j.taap.2020.115118](https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115118). PMID: 32619553.
105. Yapa, N. M. B., Lisnyak, V., Reljic, B. & Ryan, M. T. (2021). Mitochondrial dynamics in health and disease. *FEBS Lett.* Vol. 595 (8):1184-1204. Doi: [10.1002/1873-3468.14077](https://doi.org/10.1002/1873-3468.14077). PMID: 33742459.
106. Yeon, M., Choi, H., Chun, K. H., Lee, J. H. & Jun, H. S. (2022). Gomisin G improves muscle strength by enhancing mitochondrial biogenesis and function in disuse muscle atrophic mice. *Biomed Pharmacother.* Vol. 153:113406. Doi: [10.1016/j.biopha.2022.113406](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113406). PMID: 36076532.
107. Yu, J., Shen, W., Gao, B., Xu, J. & Gong, B. (2020). Metastasis suppressor 1 acts as a tumor suppressor by inhibiting epithelial-to-mesenchymal transition in triple-negative breast cancer. *Int J Biol Markers.* Vol. 35 (1):74-81. Doi: [10.1177/1724600820905114](https://doi.org/10.1177/1724600820905114). PMID: 32052679
108. Zanotelli, M. R., Zhang, J. & Reinhart-King, C. A. (2021). Mechanoresponsive metabolism in cancer cell migration and metastasis. *Cell Metab.* Vol. 33 (7):1307-1321. Doi: [10.1016/j.cmet.2021.04.002](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.04.002) PMID: 33915111; PMCID: PMC9015673.
109. Zhang, D., Zhang, Y., Cai, Z., Tu, Y. & Hu, Z. (2020). Dexamethasone and lenvatinib inhibit migration and invasion of non-small cell lung cancer by regulating EKR/AKT and VEGF signal pathways. *Exp Ther Med.* Vol. 19(1):762-770. Doi: [10.3892/etm.2019.8225](https://doi.org/10.3892/etm.2019.8225). PMID: 31853327; PMCID: PMC6909740.
110. Zhang, Y., Shi, G., Zhang, H., Xiong, Q., Cheng, F., Wang, H., Luo, J., Zhang, Y., Shi, P., Xu, J., Fu, J., Chen, N., Cheng, L., Li, Y., Dai, L., Yang, Y., Yu, D., Zhang, S. & Deng, H. (2021a). Dexamethasone enhances the lung metastasis of breast cancer via a PI3K-SGK1-CTGF pathway. *Oncogene.* Vol. 40(35):5367-5378. Doi: [10.1038/s41388-021-01944-w](https://doi.org/10.1038/s41388-021-01944-w). PMID: 34272474; PMCID: PMC8413128.

111. Zhang, J., Shao, N., Yang, X., Xie, C., Shi, Y. & Lin, Y. (2021b). Interleukin-8 Promotes Epithelial-to-Mesenchymal Transition via Downregulation of Mir-200 Family in Breast Cancer Cells. *Technol Cancer Res Treat.* Vol. 19 Doi: [10.1177/1533033820979672](https://doi.org/10.1177/1533033820979672). PMID: 33280520; PMCID: PMC7724258.
112. Zhang, X., Lin, D., Jiang, R., Li, H., Wan, J., & Li, H. (2016). Ferulic acid exerts antitumor activity and inhibits metastasis in breast cancer cells by regulating epithelial to mesenchymal transition. *Oncology Reports.* Vol. 36, 271-278. Recuperado de: <https://doi.org/10.3892/or.2016.4804>
113. Zhang, X., Zhang, R., Hou, C., He, R., Wang, Q. S., Zhou, T. H., Li, X. Q., Zhai, Q. L. & Feng, Y. M. (2022). FOXF2 oppositely regulates stemness in luminal and basal-like breast cancer cells through the Wnt/beta-catenin pathway. *J Biol Chem.* Vol. 298 (7):102082. Doi: [10.1016/j.jbc.2022.102082](https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102082). PMID: 35660418; PMCID: PMC9254110.
114. Zhao, M., Ang, L., Huang, J. & Wang, J. (2017). MicroRNAs regulate the epithelial-mesenchymal transition and influence breast cancer invasion and metastasis. *Tumour Biol.* 2017 Vol. 39 (2) Doi: [10.1177/1010428317691682](https://doi.org/10.1177/1010428317691682). PMID: 28222665.
115. Zheng, Y., Izumi, K., Li, Y., Ishiguro, H. & Miyamoto, H. (2012). Contrary regulation of bladder cancer cell proliferation and invasion by dexamethasone-mediated glucocorticoid receptor signals. *Mol Cancer Ther.* Vol. 11(12):2621-32. Doi: [10.1158/1535-7163.MCT-12-0621](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-0621). PMID: 23033490.
116. Zhu, F. B., Wang, J. Y., Zhang, Y. L., Quan, R. F., Yue, Z. S., Zeng, L. R., Zheng, W. J., Hou, Q., Yan, S. G. & Hu, Y. G. (2015). Curculigoside regulates proliferation, differentiation, and pro-inflammatory cytokines levels in dexamethasone-induced rat calvarial osteoblasts. *Int J Clin Exp Med.* Vol. 8 (8):12337-46. PMID: 26550143; PMCID: PMC4612828. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4612828/>
117. Zorova, L. D., Popkov, V. A., Plotnikov, E. Y., Silachev, D. N., Pevzner, I. B., Jankauskas, S. S., Babenko, V. A., Zorov, S. D., Balakireva, A. V., Juhaszova, M., Sollott, S. J. & Zorov, D. B. (2018). Mitochondrial membrane potential. *Anal Biochem.* Vol. 552:50-59. Doi: [10.1016/j.ab.2017.07.009](https://doi.org/10.1016/j.ab.2017.07.009). PMID: 28711444; PMCID: PMC5792320.