

© 2025 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 28: 1-24, 2025.

<https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2025.751>

La citocina TGF- β y su papel en la comunicación intercelular en el microambiente tumoral: Mecanismos de síntesis, secreción, activación y acción

Christian Daniel Meza-Juárez¹, Víctor Manuel Color-Aparicio¹,
Ángeles Concepción Tecalco-Cruz² y Marina Macías-Silva^{1,*}

¹Instituto de Fisiología Celular, Departamento de Biología Celular y Desarrollo, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510, Ciudad de México, México.

²Programa en Ciencias Genómicas, Universidad Autónoma de la Ciudad de México, Ciudad de México, 03100, México. E-mail: *mmaciass@ifc.unam.mx

RESUMEN

El Factor de Crecimiento Transformante-beta o TGF- β (*Transforming Growth factor- β*) es el prototipo más estudiado de una familia de proteínas multifuncionales que regulan, a múltiples, procesos celulares, como la proliferación, la diferenciación y la muerte, en el desarrollo embrionario y en organismos adultos. El TGF- β es también uno de los factores supresores de tumores más potentes, ya que en las células de origen epitelial o hematopoyético inhibe la proliferación celular y promueve la muerte, a diferencia de su disregulación que provoca el desarrollo de la fibrosis, el cáncer y las enfermedades autoinmunes. Esta revisión se enfoca en particular, a la descripción y el análisis de los mecanismos moleculares implicados en la síntesis, secreción, activación y acción del TGF- β , con énfasis en el contexto del cáncer.

Palabras clave: TGF- β , comunicación celular, microambiente tumoral, cáncer.

TGF- β cytokine and its role in intercellular communication in the tumor microenvironment: Mechanisms of synthesis, secretion, activation and action

ABSTRACT

The Transforming Growth Factor-beta or TGF- β is the most studied prototype of a family of multifunctional proteins that regulate multiple cellular processes, such as proliferation, differentiation and death, from embryonic development to homeostasis in adult organisms. TGF- β is also one of the most potent tumor suppressor factors, as it inhibits cell proliferation and can promote cell death in cells of epithelial or hematopoietic origin, while its deregulation causes the development of diseases, such as fibrosis, cancer and autoimmune diseases. This review focuses in particular on the description and analysis of the molecular mechanisms involved in the synthesis, secretion, activation and action of TGF- β , with an emphasis on the context of cancer.

Keywords: TGF- β , cell signaling, tumor microenvironment, cancer.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad multifactorial que se manifiesta con el desarrollo de tumores malignos, ya sean sólidos (carcinomas y sarcomas) o líquidos (leucemias, linfomas y mielomas). Los tumores son, en general, una masa anormal de tejido que se genera a causa de un aumento descontrolado de la proliferación celular y por una disminución de la muerte celular. Los tumores pueden ser benignos o malignos (Patel, 2020; Valet & Narbonne, 2022) y aunque en ambos casos hay un aumento de la proliferación celular (hiperplasia), en el tumor benigno se conservan la morfología y las funciones normales de las células, y en el tumor maligno o canceroso, las células acumulan mutaciones, cambian su morfología y dependen menos de los contactos célula-célula y célula-matriz extracelular o ECM (*Extra-Cellular Matrix*), (Patel, 2020; Valet & Narbonne, 2022). Además, las funciones de las células tumorales se alteran y se transforman en células malignas con sellos característicos (*cancer hallmarks*), mostrando un aumento descontrolado de la proliferación celular, resistencia a la apoptosis, evasión del sistema inmune y adquisición de características de células troncales (*stem cells*), entre otros (Hanahan, 2022). Estas alteraciones favorecen la carcinogénesis, en las etapas avanzadas se observa a las células cancerosas adquirir habilidades motiles que promueven la invasión y la metástasis a distintos órganos, dependiendo del tipo de cáncer (Hanahan, 2022).

El microambiente tumoral o TME (*Tumor Microenvironment*) está constituido, en general, de células cancerosas rodeadas por la ECM y por las distintas células del estroma como los fibroblastos, los miofibroblastos o MFB (*Myofibroblasts*), por células inmunes (inflamatorias, que se activan en procesos inflamatorios como los macrófagos y los neutrófilos, y no inflamatorias, como los linfocitos), por células adiposas y células neuroendocrinas, además de las redes vasculares y linfáticas, y diversas biomoléculas solubles o contenidas en vesículas extracelulares o EVs (*Extracellular Vesicles*), (de Visser & Joyce, 2023; Vázquez-Victorio, Rodríguez-Hernández, Cano-Jorge, Monroy-Romero, Macías-Silva & Hautefeuille, 2021). Lo maligno de los tumores depende de la interrelación que establecen las células cancerosas con su microambiente, es común que sintetizen y secreten diversas moléculas capaces de modificar al TME, algunas son mensajeros químicos que instruyen a las células vecinas a adquirir funciones que benefician la progresión tumoral. En el cáncer es común la inhibición de supresores de tumores, un tipo de genes que participan en la inhibición de la proliferación celular, y la activación de oncogenes que son formas mutadas de los proto-oncogenes, un tipo de genes normales que regulan la proliferación y la apoptosis. En general los factores de crecimiento (*growth factors*) y los componentes de sus vías de señalización están codificados por proto-oncogenes o por genes supresores de tumores, entre los que destacan los que codifican a distintos componentes de un grupo particular de vías de señalización como los GPCR

(*G Protein Coupled Receptors*), los RTK (*Receptor Tyrosine Kinase*), Hh (*Hedgehog*), Hippo, Notch, Wnt y TGF- β , cuyas funciones normales son relevantes en el desarrollo embrionario y en la reparación tisular, pero que pueden ser reactivadas y actuar en forma desregulada en diversos procesos patológicos, como por ejemplo el cáncer (Color-Aparicio *et al.*, 2024).

Esta revisión se enfoca particularmente en describir y analizar los mecanismos moleculares de síntesis, secreción, activación y acción de la citocina TGF- β o Factor de Crecimiento Transformante-beta (*Transforming Growth factor- β*), con un énfasis particular en el contexto del cáncer. Se considera que el TGF- β es uno de los factores supresores de tumores más potentes que existe, ya que en las células de origen epitelial o hematopoyético inhibe la proliferación celular y conduce a la muerte celular, con respecto a su desregulación ejerce acciones pro-tumorales, al promover la iniciación, progresión y diseminación del cáncer.

La familia del TGF- β

El TGF- β es el prototipo más estudiado de una familia de proteínas multifuncionales y ubicuas, que regulan, a múltiples, procesos celulares que son: la proliferación, la diferenciación, la migración, la senescencia y la muerte, desde las etapas embrionarias hasta la etapa adulta de los organismos vertebrados e invertebrados (Moses, Roberts & Derynck, 2016). La familia comprende más de 60 miembros, todos ellos son proteínas dimericas con una alta similitud en su secuencia primaria y en su estructura tridimensional; se estima que alrededor de 30 de estos factores se expresan en los humanos (Moses *et al.*, 2016; Toledo-Padilla, Coquis-Bucio, Sosa-Garrocho & Macías-Silva, 2023). La familia del TGF- β se divide en varias subfamilias: **1)** La subfamilia de los TGF- β s que incluye a 5 miembros: las isoformas TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3 que se expresan en mamíferos, el TGF- β 4 en aves y el TGF- β 5 en anfibios; **2)** La subfamilia de las Activinas (dímeros de subunidades β de inhibinas) incluye a las Activinas A, B, C y E y a las Inhibinas A y B (dímeros de las subunidades α y β de inhibinas); **3)** La subfamilia de las proteínas formadoras de hueso o BMP (*Bone Morphogenetic Proteins*) con más de 15 miembros, entre los que destacan Nodal, BMP2, BMP4 y BMP7, entre otras; **4)** Otros miembros incluyen a los GDFs (*Growth Differentiation Factors*), a Lefty, Miostatina y AMH (*Anti-Mullerian Hormone*), (Moses *et al.*, 2016).

Síntesis y expresión de las isoformas del TGF- β

Las isoformas TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3 de los humanos son proteínas codificadas por genes diferentes, cuyos *locus* se encuentran en los cromosomas 19q13, 1q41 y 14q23-4, respectivamente. Cada uno de estos genes tiene un grupo particular de elementos en sus regiones regulatorias, tanto en promotores como en amplificadores (*enhancers*), con diferentes sitios de unión para diversos factores de transcripción, lo que

determina que su expresión se regule de manera diferencial acorde al tipo y contexto celular (Danielpour, 2024). Los promotores de los genes de las isoformas TGF- β 1 y TGF- β 2 contienen cajas TATAA, justo río arriba de sus sitios de inicio de la transcripción o TSS (*Transcription Start Site*), además, de los sitios CRE (*Cyclic-AMP Response Elements*) y AP-2 que median su inducción en respuesta al segundo mensajero AMP cíclico. En el caso del gen de la isoforma TGF- β 1, se cree que su transcripción basal depende de un grupo de sitios de unión a SP1 localizados en su promotor y que su inducción selectiva se debe a la participación de los sitios AP-1 que unen al dímero Jun/Fos (Danielpour, 2024).

Todos los miembros de la subfamilia de TGF- β s son proteínas diméricas, constituidas por dos monómeros de 112 aminoácidos cada uno, con pesos moleculares de alrededor de 25-30 kDa. Las tres isoformas del TGF- β se caracterizan por un arreglo conservado de 9 residuos de cisteína, que se requieren para preservar la estructura terciaria de la proteína, aunque solo compartan entre un 71-76 % de homología en su secuencia de aminoácidos, de manera que cada isoforma está estabilizada por un puente disulfuro intercadena, a diferencia de que en cada uno de los monómeros se forman 3 puentes disulfuro intracadena, para mantener la estructura denominada “nudo de cisteínas” (ten Dijke, Hansen, Iwata, Pieler & Foulkes, 1988; Vázquez-Victorio, Rosales-Alvarez, Ríos-López, Tecalco-Cruz & Macías-Silva, 2017).

Las tres isoformas del TGF- β se producen a partir de una molécula precursora homodimérica conocida como LAP-TGF- β , conformada por un dominio LAP (*Latency-Associated Peptide*) en la región N-terminal y por la forma madura del TGF- β en el C-terminal, para estructurar al complejo latente pequeño o SLC (*Small Latent Complex*). Las tres isoformas de las proteínas LAP, una para cada una de las tres isoformas del TGF- β , presentan una baja identidad (28-45 %) entre ellas, aunque conservan características estructurales similares y 3 sitios de N-glucosilación, así como un motivo RGD (Arg-Gly-Asp) de unión a integrinas (con excepción de la proteína LAP unida al TGF- β 2). Cada dominio LAP tiene 3 residuos de cisteína que integran dos puentes disulfuro intercadena, para estabilizar al precursor dimérico, y un puente disulfuro para la unión a la proteína LTBP (*Latent TGF- β Binding Protein*), lo que constituye un complejo latente grande o LLC (*Large Latent Complex*), que posterior a ser secretado se asocia a la ECM (Toledo-Padilla *et al.*, 2023). LAP funciona, generalmente, como un antagonista o atrapa ligando (*ligand trap*), que secuestra al TGF- β y lo mantiene en una forma inactiva o latente, impidiendo la unión del ligando al receptor (Figura 1).

Los ratones nulos homocigotos o KO (*Knockout*) para la isoforma TGF- β 1 mueren durante la embriogénesis por defectos en el saco vitelino o al mes de su nacimiento, a causa de una enfermedad inflamatoria multifocal, caquexia y reacciones

del tipo autoinmune como las respuestas inmunoblásticas con alta producción de inmunoglobulinas (Kulkarni *et al.*, 1993). Los ratones nulos o KO para TGF- β 2 o TGF- β 3 mueren perinatalmente; los ratones nulos para TGF- β 2 tienen defectos craneofaciales, del esqueleto, de la retina, renales y del corazón, y los ratones nulos para TGF- β 3 tienen paladar hendido y defectos en el desarrollo de los pulmones (Kaartinen *et al.*, 1995; Proetzel *et al.*, 1995).

Mecanismos de secreción de los complejos latentes SLC y LLC del TGF- β

En el proceso de biosíntesis del TGF- β , el péptido señal de la molécula precursora LAP-TGF- β es removido en el retículo endoplásmico (RE), produciéndose una pro-proteína de 50 kDa, compuesta de LAP y del TGF- β , que se pliega y homodimeriza a través de 2 puentes disulfuro, además se enlaza con una molécula de LTBP a través de un enlace disulfuro entre LAP y LTBP, conformando al LLC. El pro-péptido LAP-TGF- β transita por el Golgi, en donde el dominio LAP es glucosilado y el precursor LAP-TGF- β es procesado proteolíticamente por la furina o por enzimas tipo-furina, que lo cortan en el motivo RRHR localizado entre LAP y el TGF- β ; sin embargo, el TGF- β se mantiene asociado a LAP a través de uniones no covalentes y forma al SLC. El LLC es secretado al espacio extracelular por mecanismos convencionales y es almacenado en la ECM mediante la unión de LTBP a varias proteínas de la ECM, las cuales secuestran al TGF- β latente hasta que sea liberado por algún activador (Robertson & Rifkin, 2016), (Figura 1).

Las LTBPs funcionan como chaperonas para el pro-TGF- β al aumentar su plegamiento y secreción (Miyazono, Olofsson, Colosetti & Heldin, 1991). Las proteínas LTBPs son grandes glicoproteínas multidominio, con disposición a variar en su habilidad para unir a LAP. De las 4 isoformas de LTBPs, las más relevantes son las isoformas LTBP-1 y LTBP-3 que unen con alta afinidad a las 3 isoformas de TGF- β , diferente en su acción la isoforma LTBP-4 que solo une débilmente a LAP-TGF- β 1. Las LTBPs se asocian con distintas proteínas de la ECM y aunque se ha reportado su unión a la fibronectina y a las microfibrillas de fibrilina, es necesario realizar más estudios al respecto (Robertson & Rifkin, 2016).

Además de la unión a LTBP, en ocasiones, la proteína LAP del TGF- β latente forma enlaces disulfuro con otras proteínas como LRRC32 (*Leucine-Rich Repeat-Containing protein 32*) o LRRC33, que portan al SLC en la superficie de algunos tipos celulares. La proteína LRRC32 es conocida también como GARP (*Glycoprotein-A Repetitions Predominant Protein*) y se ha detectado en la membrana plasmática de distintas células como los linfocitos Tregs, las plaquetas y las células endoteliales, mientras que la proteína LRRC33 se encuentra en los macrófagos, las células dendríticas o DC (*Dendritic Cells*) y en las células B (Qin *et al.*, 2018; Tran, Andersson, Wang, Ramsey, Unutmaz & Shevach, 2009), (Figura 1).

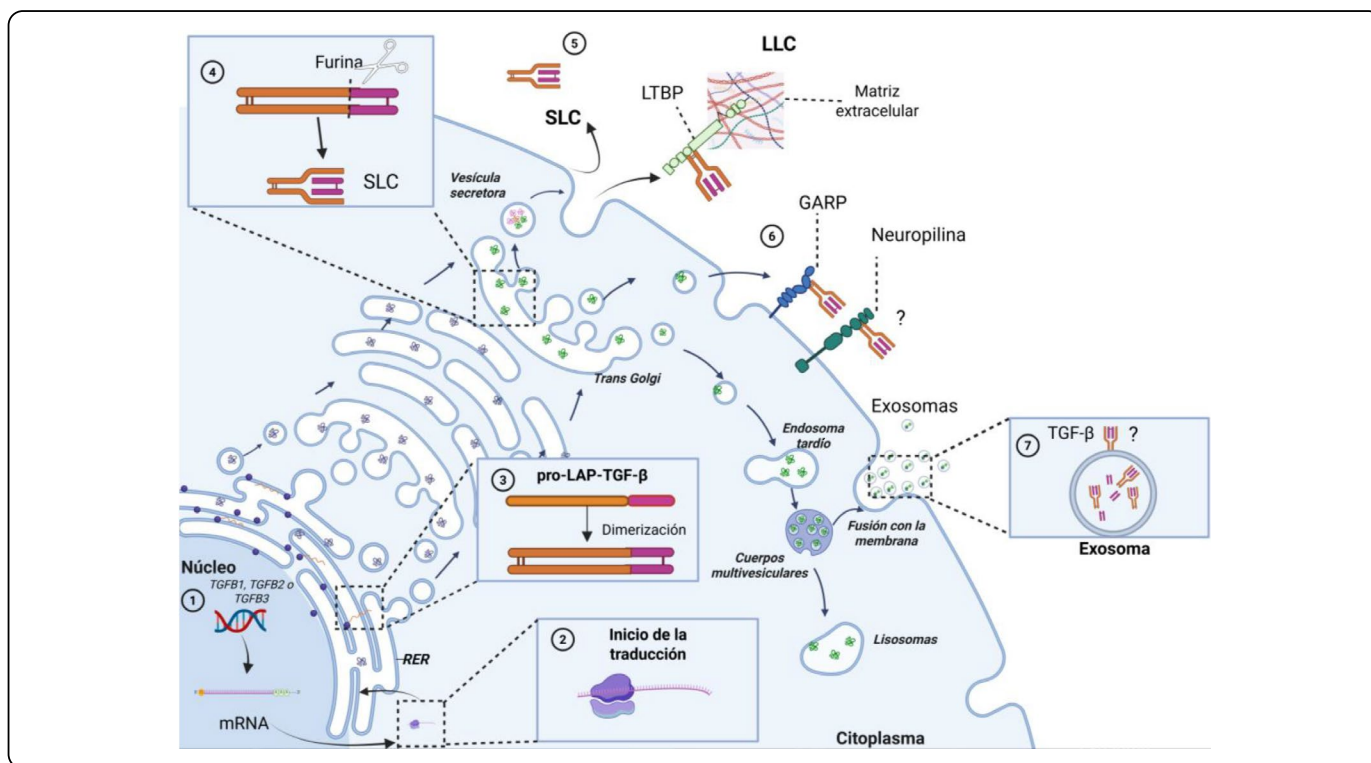


Figura 1. Biosíntesis y secreción del TGF-β. 1 y 2) La transcripción de los genes que codifican para las isoformas del TGF-β1, 2 y 3 aumentan los niveles de sus mRNAs. En el retículo endoplasmático rugoso (RER) ocurre su traducción, ya que cuentan con una secuencia de aminoácidos llamada péptido señal. 3) En el RER, la proteína pro-LAP-TGF-β se sintetiza, es una molécula precursora con un prodominio denominado péptido asociado a la latencia o LAP, en el extremo amino terminal y un prodominio maduro de TGF-β en el extremo carboxilo terminal, que después se dimeriza. 4) En el aparato de Golgi, la enzima furina escinde el pro-LAP-TGF-β dimerizado, al separar a LAP del TGF-β maduro. 5) El TGF-β maduro queda asociado de forma no covalente con LAP y forma un complejo latente pequeño (SLC), que se secreta de forma convencional. El SLC también se une mediante puentes disulfuro a la proteína de unión al TGF-β latente (LTBP), para estructurar el complejo latente largo (LLC) y depositarse en la matriz extracelular. 6) En células como las Treg, el LAP del SLC se une, mediante puentes disulfuro a las proteínas de membrana GARP o neuropilinas, y se presenta en la superficie celular. 7) El TGF-β latente es secretado en vesículas extracelulares o EV de tipo exosoma, asociado a los proteoglicanos de membrana o en el interior de las EV.

El TGF-β secretado y liberado del LLC se une: **i)** a otras proteínas que modulan su actividad, por ejemplo el proteoglicano decorina, la colágena IV que está presente en las membranas basales y la inmunoglobulina IgG humana; **ii)** con algunas proteínas transmembranales como el betaglicano (o receptor tipo III) y la endoglina, que funcionan como co-receptores del TGF-β. Debido a que el TGF-β ejerce sus acciones en concentraciones muy bajas, en un rango entre picomolar y nanomolar, y se le considera como una molécula “muy pegajosa” que se asocia a muchas proteínas, existen diversos mecanismos que contribuyen a su destrucción en el espacio extracelular, un ejemplo es la acción de la α2-macroglobulina que se une al TGF-β secretado y media su endocitosis, para su posterior destrucción intracelular (Robertson & Rifkin, 2016).

Existe también la evidencia de otras rutas no convencionales de secreción del TGF-β, que involucran a la maquinaria autofágica o a microvesículas para su exportación. En el caso de

la secreción asociada a la autofagia, el SLC es seleccionado en el Golgi por la proteína GORASP2, una proteína que controla el apilamiento de las cisternas de este orgánulo, y entonces el SLC es secretado por la vía de los autofagosomas secretores (positivos a la proteína MAP1LC3-LC3), y aunque estos no son el medio más convencional involucran la actividad de las proteínas G pequeñas RHOA y RAB8A, y operan en los fibroblastos y los macrófagos (Nüchel *et al.*, 2018). En cuanto a la secreción del TGF-β en las microvesículas, los mecanismos implicados se describirán en detalle en la siguiente sección.

Mecanismos de secreción del TGF-β en las vesículas extracelulares

Las vesículas extracelulares o EVs (*Extracellular Vesicles*) son partículas heterogéneas de tamaño nanométrico, con una membrana lipídica, secretadas al espacio extracelular por la mayoría de las células y con una biogénesis diferencial que depende del contexto celular y del microambiente tisular

(Théry *et al.*, 2018; Van Niel, D'Angelo & Raposo, 2018). La ISEV (*International Society for Extracellular Vesicles*) es una sociedad internacional que ha clasificado a las EVs, con base en su diámetro, en vesículas extracelulares pequeñas o sEV (*small Extracellular Vesicles*), (<200 nm) y en vesículas extracelulares grandes/medianas o l/mEVs (*large/medium Extracellular Vesicles*), (>200 nm). Los tipos de carga molecular de las EVs es muy amplia que incluyen una diversidad de biomoléculas activas como las proteínas, los lípidos y los ácidos nucleicos, entre los cuales se encuentran los RNAs no codificantes como miRNAs (*micro-RNAs*) y lncRNAs (*long non-coding RNAs*).

Las EVs participan en la comunicación celular, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas, es el caso del cáncer, en donde tienen una gran relevancia en la comunicación intercelular en el TME. Las EVs derivadas de tumores o TDEs (*Tumor-Derived EVs*) u oncosomas alteran la fisiología de las células normales y favorecen el crecimiento del cáncer, al promover la angiogénesis, modular a las células del sistema inmune y reprogramar las funciones de diversas células del TME, además de contribuir con la preparación de los nichos metastásicos (Peinado *et al.*, 2017). Estudios recientes han mostrado que las células tumorales secretan al TGF- β maduro o latente empaquetado en las EVs, ya sea en el interior o en la superficie de ellas y unido a distintas moléculas portadoras, es el caso de algunos proteoglicanos. Este TGF- β presente en las EVs ha mostrado tener un efecto biológico en sus células blanco, al impactar a la biología del tumor y reprogramar la función de las células estromales (Hosseini *et al.*, 2023), (Figura 1).

Es conocido que diversos factores microambientales favorecen el desarrollo de los tumores, estos son: la hipoxia intratumoral, el estrés mecánico generado por la interacción con la ECM, la inanición por baja disponibilidad de nutrientes, el metabolismo anormal, como por ejemplo el efecto Warburg y la acidosis por acumulación de productos como el lactato. La presencia de estas condiciones incrementarían la generación de EVs que contienen al TGF- β , que principalmente se ha estudiado en condiciones de hipoxia (Ahuja *et al.*, 2020; Rong, Li, Li & Luo, 2016).

Activación del TGF- β latente

La activación del TGF- β latente implica su liberación del SLC y ocurre a través de diversos mecanismos, algunos mediados por las integrinas que al parecer son los más importantes, o bien por mecanismos independientes de estas, que incluyen una activación mediada por ácidos, bases, especies reactivas de oxígeno o ROS (*Reactive Oxygen Species*), TSP-1 (*Thrombospondin-1*) o proteasas, entre otros (Figura 2A).

En el proceso de activación del TGF- β mediado por integrinas, estas reconocen al motivo RGD presente en cada una de las proteínas LAP de las isoformas TGF- β 1 y TGF- β 3, lo que conlleva a un cambio en la conformación tridimensional de LAP y a la liberación del TGF- β maduro, por consiguiente

la isoforma TGF- β 2 no es activada por integrinas, ya que su proteína LAP carece de un motivo RGD. Las integrinas α V β 6 y α V β 8 son las principales activadoras del TGF- β latente en células normales, la α V β 6 se expresa mayoritariamente en las células epiteliales y es inducida en respuesta a los procesos de: morfogénesis, cicatrización, inflamación y tumorigénesis; en contraste, la expresión de la α V β 8 es más amplia, se encuentra en las células epiteliales, los fibroblastos, los macrófagos, los DCs, los Tregs, y en distintas células tumorales (Kelly *et al.*, 2018; Lainé *et al.*, 2021; Takasaka *et al.*, 2018). La integrina α V β 6 se asocia al citoesqueleto de actina, y a través de fuerzas contráctiles es que cambia la conformación tridimensional de LAP y libera al TGF- β activo (Wang, Zhu, Dong, Shi, Lu & Springer, 2012); sin embargo, la integrina α V β 8 no une al citoesqueleto de actina, sino que involucra la actividad proteolítica de la enzima MT1-MMP o MMP-14 (*Membrane Type 1-Metalloproteinase*), o bien a las proteínas GARP o LRRC33, que cooperan con esta integrina para activar al TGF- β mediante modificaciones en la estructura tridimensional de LAP (Edwards, Fujii, Zhou, Creemers, Unutmaz & Shevach, 2013; Edwards, Thornton & Schevach, 2014; Stockis, Colau, Coulie & Lucas, 2009), y en algunos casos, en este mecanismo, el simple cambio conformacional de LAP expone al TGF- β para que active a sus receptores, sin la necesidad de su liberación en forma soluble (Campbell *et al.*, 2020), (Figura 2A).

Existen otros métodos de activación del TGF- β que dependen del pH de los tejidos, de los estados redox o de la acción de diferentes proteínas; por ejemplo, se ha observado que los pHs extremos, tanto ácidos (pH 2.5 a 4) como básicos (pH 10-12), llevan a la activación del TGF- β latente. Hay evidencia de que el TME al ser muy ácido puede activar al TGF- β , además se ha visto que la acumulación de ácido láctico puede activar al TGF- β de manera dependiente del pH (Anaya-Rubio *et al.*, 2022; Jullien, Berg & Lawrence, 1989). Por otro lado, la isoforma TGF- β 1 es la única que es activada directamente por ROS, ya que tiene un residuo de metionina en la posición 253 del precursor LAP-TGF- β 1 que se oxida y ocasiona un cambio en la conformación de LAP que dispara la activación del TGF- β 1 (Jobling *et al.*, 2006). Por otro lado, las ROS inducen la expresión de la TSP-1 y de algunas MMPs, que participan en la activación indirecta de las diferentes isoformas del TGF- β (Wang & Kochevar, 2005). Este mecanismo que implica a las ROS está asociado a la activación del TGF- β en tejidos expuestos a la luz UV, a la radiación ionizante, y a su producción como consecuencia de una ingesta alta de glucosa o del daño en los linfocitos T (Wang & Kochevar, 2005; Zhang *et al.*, 2019), (Figura 2A).

La activación del TGF- β está también mediada por distintas proteínas, como la TSP-1 que es una proteína multifuncional de la ECM, presente en los gránulos alfa de las plaquetas y secretada por los fibroblastos, las células endoteliales, los macrófagos, los linfocitos T y otros tipos celulares (Sweetwyne & Murphy-Ullrich, 2012). La TSP-1 contiene el motivo KRFRK

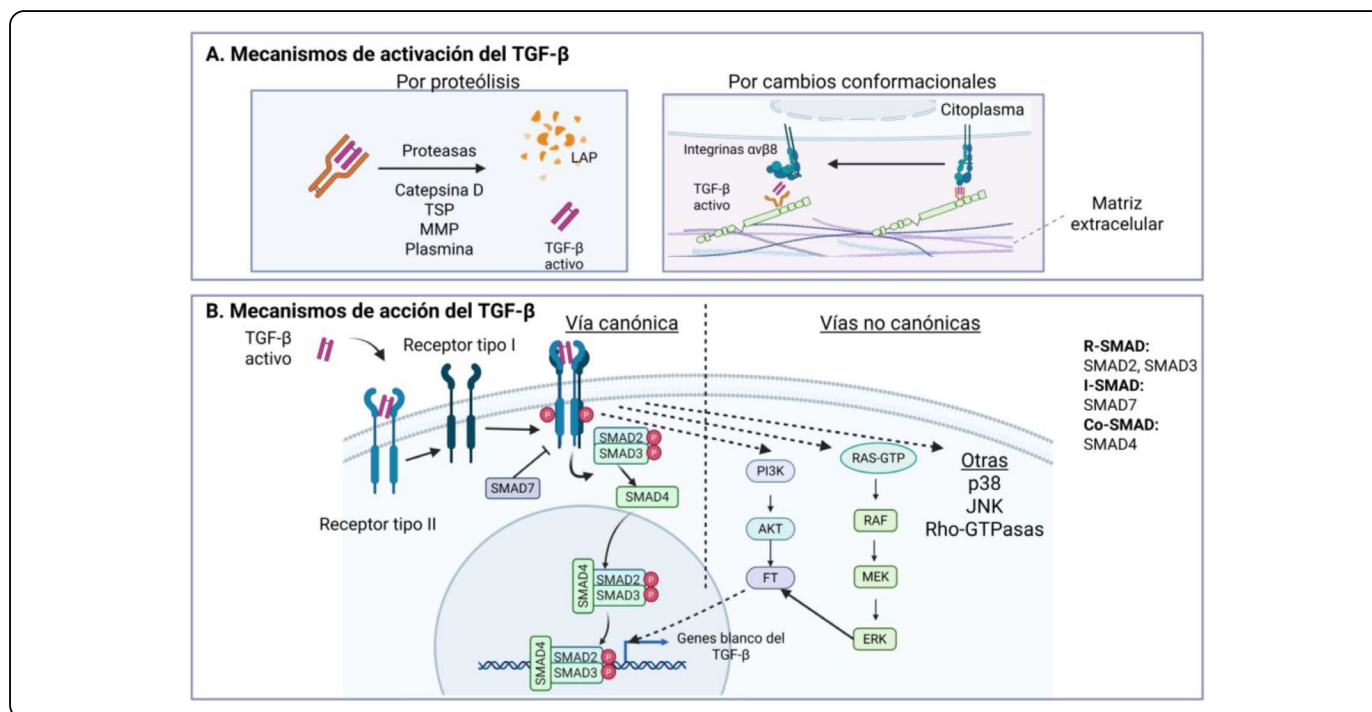


Figura 2. Activación y vías de señalización de la citocina TGF-β. A) La activación del TGF-β maduro se produce al ser separado de LAP por las proteasas catepsina D, TSP-1, MMPs o plasmina, o bien por cambios conformacionales en LAP mediados por las integrinas αvβ6 y αvβ8. B) Mecanismos de acción: El TGF-β activo se une al receptor tipo II y se forma un complejo heterotetramérico con el receptor tipo I, que fosforila a las proteínas Smad2/3, para formar un complejo heterotrimérico con la proteína Smad4 que se transloca al núcleo, en donde regulan la transcripción de genes blanco, junto con otros factores de transcripción (FT) y cofactores. Además, el TGF-β activa a las vías no canónicas (representadas por flechas punteadas), PI3K/AKT, MAPK, p38, JNK o Rho/ROCK, que regulan la transcripción de los genes asociados con la proliferación y la supervivencia celular.

en su secuencia primaria, que reconoce al motivo LSKL en la secuencia de la proteína LAP, y perturba de manera competitiva la unión de LAP al ligando TGF-β. LSKL es un motivo conservado en las tres isoformas de TGF-β, por lo que la unión de TSP-1 al TGF-β latente promueve la activación de las 3 isoformas del TGF-β (Murphy-Ullrich & Suto, 2018). Además, se sabe que muchos factores inducen la expresión de la TSP-1, como: ROS, la glucosa, la angiotensina II, la hipoxia, la cicatrización, la inflamación y los patógenos, entre otros, que son comunes en diferentes enfermedades crónicas e infecciosas, y en los tumores, por lo que estarían relacionadas con la activación del TGF-β (Deng *et al.*, 2024). Por otro lado, diversas proteasas, también, intervienen en la activación del TGF-β latente, entre ellas están algunas MMPs: MMP2, MMP9 y MMP13, que estimulan a las 3 isoformas del TGF-β en algunas patologías como la fibrosis y el cáncer. La plasmina es una proteasa implicada en la activación del TGF-β, y cuya actividad se ha observado en los macrófagos y en las células endoteliales (Deng *et al.*, 2024), (Figura 2A).

Mecanismos de Acción del TGF-β

El ligando maduro de TGF-β se une con alta afinidad al receptor TβRII (tipo II) para formar un complejo capaz de reclutar al receptor TβRI o ALK5 (tipo I), que es activado mediante la

fosforilación en su dominio GS por el TβRII (Wrana, Attisano, Wieser, Ventura & Massagué, 1994). Los receptores TβRII y TβRI son proteínas transmembranales con un dominio intracelular con actividad de cinasa, que fosforila proteínas principalmente en residuos de serina y treonina. El complejo de ligando y receptores (TGF-β/TβRII/ALK5) transduce sus señales al interior de la célula a través de la fosforilación de las proteínas SMAD (Macías-Silva, Abdollah, Hoodless, Pirone, Attisano & Wrana, 1996; Abdollah, Macías-Silva, Tsukazaki, Hayashi, Attisano & Wrana, 1997; Macías-Silva, Hoodless, Tang, Buchwald & Wrana, 1998; Vázquez-Victorio *et al.*, 2017), (Figura 2B).

Las proteínas SMAD son una familia de factores de transcripción que median de forma diferencial las acciones de todos los miembros de la familia del TGF-β, es decir de los TGF-βs, las Activinas, las BMPs y los demás miembros, agrupados en 3 familias: **1)** R-SMAD o SMADs reguladas por el receptor, que incluye a SMAD1, SMAD2, SMAD3, SMAD5 y SMAD8; **2)** Co-SMAD o SMAD común que incluye a SMAD4; y **3)** I-SMAD o SMADs inhibitorias, que incluye a SMAD6 y SMAD7 (Briones-Orta, Tecalco-Cruz, Sosa-Garrocho, Caligaris & Macías-Silva, 2011). Los ratones KO de SMAD2 o de SMAD4 de la línea

germinal muestran letalidad embrionaria (Sirard *et al.*, 1998), los ratones KO de SMAD3 son viables, pero tienen una masa corporal reducida, son inmunodeficientes y desarrollan cáncer colorrectal o CRC (*Colorectal Cancer*) metastásico (Ashcroft *et al.*, 1999; Yang *et al.*, 1999; Zhu, Richardson, Parada & Graff, 1998). Cabe mencionar que los ratones KO para el receptor T β RII o para el receptor T β RI muestran letalidad embrionaria (Moses *et al.*, 2016).

En el caso particular del TGF- β , la activación de los receptores por el ligando promueve el reclutamiento de dos de las R-SMAD, en particular de SMAD2 y SMAD3, que por ser ambas un sustrato directo del receptor ALK5, las fosforila en sus últimos dos residuos de serina, localizados en el motivo SSXS de su extremo C-terminal (Abdollah *et al.*, 1997; Macías-Silva *et al.*, 1996; Macías-Silva *et al.*, 1998). Esta fosforilación promueve la oligomerización de las R-SMAD, entre ellas y con SMAD4, para formar un complejo trimérico que incluye distintas combinaciones de SMAD2, SMAD3 y SMAD4. El complejo R-SMAD/Co-SMAD es translocado al núcleo, en donde forma complejos con diversos factores y co-factores transcripcionales, con el fin de generar firmas genéticas específicas que dependerán del tipo y contexto celular. Se estima que existen más de 500 genes blanco de la vía de señalización canónica del TGF- β /SMADs (Tecalco-Cruz, Ríos-López, Vázquez-Victorio, Rosales-Alvarez & Macías-Silva, 2018; Vázquez-Victorio *et al.*, 2017), (Figura 2B).

Existen múltiples reguladores de la vía del TGF- β , los co-receptores, los co-factores transcripcionales y las SMAD-I, etc., que controlan la magnitud y duración de la señal de la vía del TGF- β . Las I-SMAD no sólo son inducidas por las señales del TGF- β para funcionar como parte de un asa de retroalimentación negativa de la vía, sino también por varias otras señales para inhibirla, como la del interferón-gama (IFN γ), (Briones-Orta *et al.*, 2011). Los mecanismos de acción de las I-SMAD son diversos, por lo que SMAD6 se asocia con SMAD4 para competir con las R-SMAD e impedir su función transcripcional, la proteína SMAD7 se une al dominio cinasa de los receptores tipo I y reprime el reclutamiento y la fosforilación de las R-SMAD, aunque además se asocia con las ligasas tipo E3 de las ubiquitina (SMURFs y NEDD4L) para promover la poliubiquitinación de los receptores y posterior degradación a través del proteosoma (Kavsak *et al.*, 2000; Briones-Orta *et al.*, 2011), la SMAD7 incluso se une a la fosfatasa de las proteínas (PP1) y al receptor ALK5 para inactivarlo por desfosforilación (Shi *et al.*, 2004), (Figura 2B).

Las funciones de las SMAD son reguladas por diversas modificaciones postraduccionales o PTMs (*Post-Translational Modifications*), más allá de la activación de las R-SMAD por fosforilación en el motivo SSXS catalizada por los receptores tipo I, la actividad de las SMAD es aumentada o atenuada a través de fosforilaciones de otros residuos catalizadas por las

cinasas: p38, JNK, ERK, ROCK, GSK3 β , CAMK2, PKC, PKG y CDKs, etc. (Deng *et al.*, 2024; Massagué, 2008). Estas fosforilaciones son revertidas por las fosfatasas: SCP, PPM1A, MTMR4 y PP2A, que catalizan la desfosforilación del motivo SSXS para terminar la señal, disociar los complejos y promover la localización citosólica de las SMADs. Las SMAD son ubiquitinadas por distintas E3 ligasas (SMURFs, NEDD4L, WWP, RNF111, CHIP, ITCH y SCF) y desubiquitinadas por DUBs; las ligasas E3 son enzimas que promueven la ubiquitinación de las SMAD, para causar su degradación vía el proteosoma o solo para modular su actividad. Por otro lado, la actividad transcripcional de los complejos de las proteínas SMAD están regulados positivamente por su asociación con los co-activadores transcripcionales, p300 y CBP, entre otros, o regulados negativamente por su unión a los co-represores transcripcionales, TGIF, SKI y SNON, entre otros (Deng *et al.*, 2024; Tecalco-Cruz *et al.*, 2018). Finalmente, el TGF- β actúa también a través de vías independientes a las SMADs, llamadas no canónicas que son: las MAPKs (ERK, JNK y p38), las GTPasas de RHO, PI3K/AKT, NF κ B y JAK/STAT (Massagué, 2008; Deng *et al.*, 2024), (Figura 2B).

Las funciones fisiológicas supresoras de tumores del TGF- β

En condiciones fisiológicas, la vía del TGF- β participa en la regulación de múltiples procesos celulares en el desarrollo embrionario, ya que modula la diferenciación, la senescencia, la autofagia, la apoptosis y los procesos de transición epitelio-mesénquima o EMT (*Epithelial-Mesenchymal Transition*) y de transición endotelio-mesénquima o EndMT (*Endothelial-Mesenchymal Transition*), para asegurar una apropiada organogénesis; en cuanto al mantenimiento de la homeostasis de los organismos, el TGF- β participa en la cicatrización o reparación de las heridas al modular la inflamación, la re-epitelización, la angiogénesis y la activación de los fibroblastos, modula la producción de ECM, la adhesión, la migración y la quimiotaxis celular. El TGF- β es un regulador de la homeostasis tisular al inhibir la proliferación e inducir la muerte celular, controla la homeostasis inmune al suprimir la actividad de múltiples células inmunocompetentes, e induce a los fenotipos inmunosupresores de varias células inmunes para mantener la homeostasis y la tolerancia autoinmune (Massagué & Sheppard, 2021; Danielpour, 2024).

Las señales disfuncionales del TGF- β se asocian con numerosos procesos patológicos, por ejemplo: las mutaciones en alguno de los componentes de la vía causan un aumento o una disminución de ellas, lo que causa defectos en el desarrollo embrionario; una deficiencia en su señalización contribuye a una herida crónica y un exceso a la cicatrización y al desarrollo de tejido fibrótico por la acumulación de ECM, a través de la activación de los fibroblastos y de los procesos de EMT/EndMT. La disfunción de la vía del TGF- β exagera el daño tisular en las enfermedades inflamatorias e infecciosas por patógenos y en la remodelación tisular. Cabe señalar que el TGF- β es considerado uno de los

guardianes de los epitelios, por su función de supresor tumoral; sin embargo, en el desarrollo del cáncer, el TGF- β pierde esta función y en las etapas avanzadas adquiere características particulares que le permiten ejercer acciones pro-tumorales.

Las funciones pro-tumorales del TGF- β

El TGF- β es uno de los supresores de tumores más potentes, debido a su función inhibidora de la proliferación celular y como promotor de la muerte celular. Además, el TGF- β otorga una protección adicional contra la tumorigénesis al controlar la infección por patógenos, reducir la inestabilidad genómica, provocar la senescencia replicativa y mediar la interacción epitelio-mesénquima (Massagué, 2008; Massagué & Sheppard, 2021; Deng *et al.*, 2024). Sin embargo, el TGF- β tiene un papel dual en el desarrollo del cáncer, por ser supresor de tumores en las etapas iniciales y promotor tumoral en las etapas avanzadas o tardías.

La pérdida de las señales del TGF- β es uno de los principales eventos que contribuye a la tumorigénesis. Las alteraciones en la vía del TGF- β durante el cáncer se manifiestan en varios niveles: **1)** a nivel de la expresión y activación de cada isoforma

del TGF- β ; **2)** a nivel de la expresión, las modificaciones postraduccionales y la presencia de mutaciones inactivantes en los receptores para el TGF- β , en las SMADs o en los co-reguladores de la vía; **3)** a nivel de la activación de las vías no canónicas (Massagué, 2008; Massagué & Sheppard, 2021; Danielpour, 2024; Deng *et al.*, 2024). Una señalización aberrante del TGF- β está implicada en todos los aspectos del desarrollo tumoral, incluidas: la iniciación y el crecimiento tumoral, la invasión, la metástasis y la remodelación del TME. La vía canónica del TGF- β que depende de SMADs es la que ejerce sus acciones supresoras de los tumores, reprime la proliferación celular y promueve la apoptosis. En contraste, las vías no canónicas del TGF- β parecen ser más pro-tumorales (Massagué, 2008; Massagué & Sheppard, 2021), aunque en etapas avanzadas del cáncer, ambos tipos de vías colaboran, ya que se requiere de ambas para impulsar el proceso de EMT (David *et al.*, 2016).

El TGF- β impide el crecimiento tumoral a través de la citostasis y la apoptosis (Figura 3). En las células tumorales, el TGF- β promueve el arresto del ciclo celular a través de la regulación de los efectores: p15, p21, p27, MYC, ID y CDC25A, y la

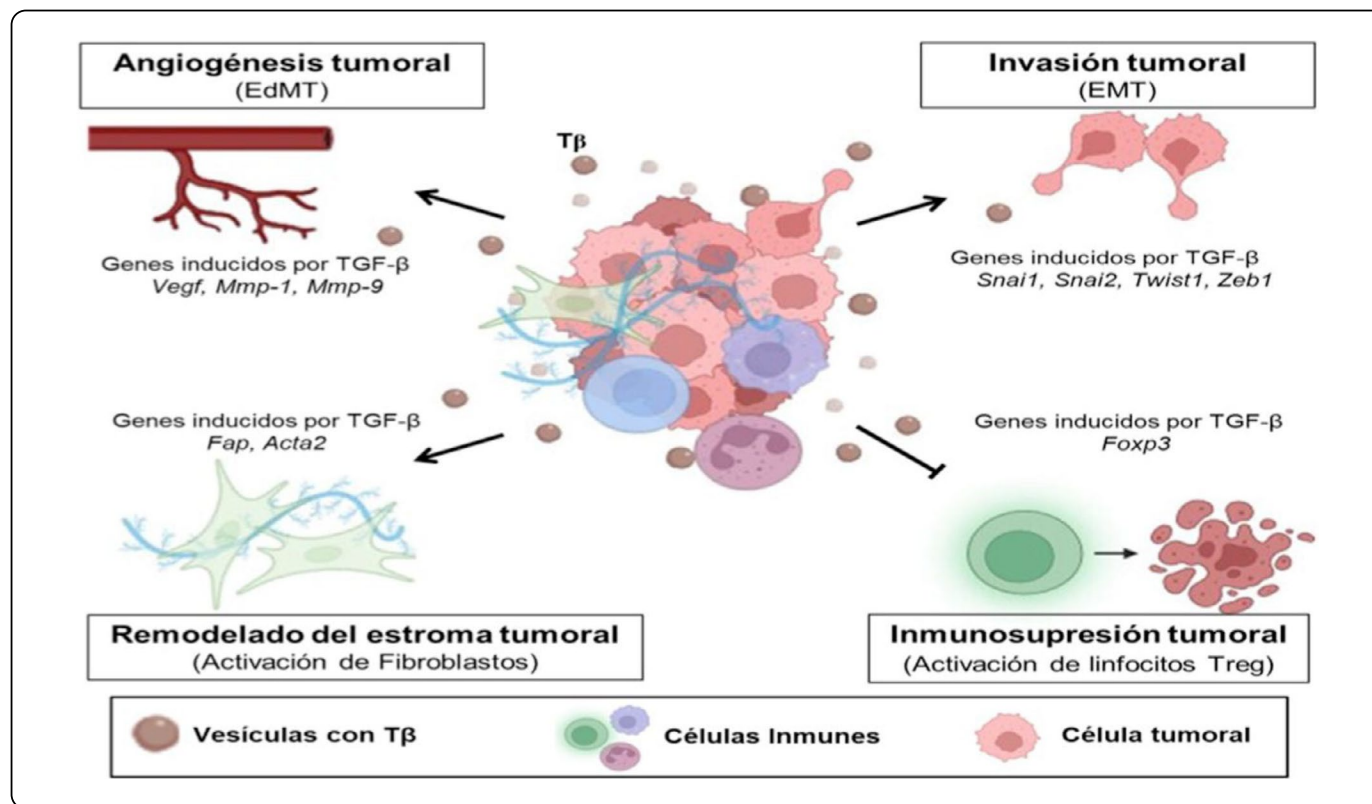


Figura 3. Funciones del TGF- β en el microambiente tumoral. El TGF- β induce la expresión de los genes *Snai1*, *Snai2*, *Twist1* y *Zeb1* implicados en el proceso de EMT, para favorecer la invasión tumoral. El TGF- β induce a los genes *Vegf*, *Mmp-1* y *Mmp-9* implicados en el proceso de EdMT, para favorecer la metástasis. El TGF- β recluta y activa a los fibroblastos, también regula a los genes *Fap* y *Acta2*, remodela el estroma tumoral y promueve el crecimiento tumoral. El TGF- β reprime la respuesta inmune al estimular la expresión del gen *Foxp3* en los linfocitos T, pero activa su diferenciación hacia Tregs, lo que genera un ambiente inmunosupresor en el tumor.

estimulación de la apoptosis por medio de los efectores: CTGF, PDCD4, el receptor Fas, DAPK, DAXX, I κ B-alfa, SOX4, ARTS, TIEGs y los miembros de la familia BCL-2 (David *et al.*, 2016). En el caso contrario, una señal deficiente del TGF- β es causa del crecimiento tumoral, al ocurrir una reducción en la expresión o inactivación por mutación de los receptores del TGF- β o de las SMAD, este caso es visto en los tumores líquidos (leucemia y linfoma), y en los sólidos (cánceres gástrico, biliar, colorrectal, endometrial, de esófago, de páncreas, de tiroides, de próstata, de mama, de ovario, de cabeza y de cuello), etc. Sin embargo, hay tumores que expresan una vía del TGF- β intacta y tienen una resistencia a sus acciones supresoras de tumores, en tal caso puede deberse a una disfunción en los blancos moleculares río debajo de la vía: **i)** alteración en la expresión de los inhibidores de las cinasas dependientes de ciclinas o CKIs (*Cyclin-dependent Kinases Inhibitors*); **ii)** mayor actividad de la I-SMADs; **iii)** la participación de algunos factores oncogénicos potentes como E1A, EVI1, SKI, SNON, MYC, ID2, p53 mutado, o la vía de RAS/RAF/ERK. En los tumores avanzados, el TGF- β es común que sea promotor de la invasión y la metástasis (Figura 3). Además, en algunos pacientes se encuentra un aumento en la expresión del TGF- β o de sus receptores, asociado con una progresión de la enfermedad y a una peor prognosis (Massagué & Sheppard, 2021), (Figura 3).

Por lo tanto, con el fin de examinar los patrones de expresión de las distintas isoformas del TGF- β (*TGFB1*, *TGFB2* y *TGFB3*) en muestras de pacientes con diferentes tipos de cáncer, para este artículo se realizó un análisis *in silico* utilizando la base de datos UALCAN (*The University of Alabama at Birmingham Cancer Database*) de la Universidad de Alabama (Chandrashekar *et al.*, 2022), que contiene la información de pacientes con diferentes tipos de cáncer (Figura 4). Los datos evidencian que, en comparación con las muestras normales de pacientes sanos, todas las isoformas de TGF- β tienen una expresión elevada en los tumores, evaluada a través de los niveles de RNA mensajero (TPM= Transcritos Por Millón), en diversos tipos de cáncer, por ejemplo en el colangiocarcinoma o CHOL (*Cholangiocarcinoma*) y en el carcinoma hepatocelular o LIHC (*Liver Hepatocellular Carcinoma*), (Figura 4). En contraste, la expresión de todas las isoformas de TGF- β se encuentra disminuida en algunos cánceres, es el caso del carcinoma renal de las células cromóforas o KICH (*Kidney Chromophobe*) y el endometrial o UCEC (*Uterine Corpus Endometrial Carcinoma*). Asimismo, la expresión de las tres isoformas de TGF- β es diferencial en los carcinomas: de mama invasivo o BRCA (*Breast Invasive Carcinoma*), renal de células claras o KIRC (*Kidney Renal Clear Cell Carcinoma*) y glioblastoma multiforme o GBM, entre otros (Figura 4). Se concluye que la expresión de la isoforma TGF- β 1 es la más abundante en la mayoría de los distintos tipos de cáncer analizados, tanto en los tumores sólidos como en los líquidos (Figura 4), lo que claramente concuerda con un análisis reportado previamente, sobre la expresión de los RNA mensajeros de cada una de las

isoformas del TGF- β en varios tumores de humano, utilizando los datos del Atlas del Genoma del Cáncer o TCGA (*The Cancer Genome Atlas*), (Martin *et al.*, 2020).

Se realizó un análisis bibliográfico de la secreción del TGF- β en distintos tipos de cáncer. La Tabla I presenta una lista de las líneas celulares de distintos tipos de cáncer que secretan al TGF- β de manera convencional. La Tabla II enlista a aquellos tipos de cáncer en los cuales se han encontrado incrementados los niveles de TGF- β en el suero de los pacientes. Además, se indican las líneas celulares de distintos tipos de cáncer que secretan al TGF- β en sEVs (Tabla III) y aquellos que presentan altos niveles de TGF- β en sEVs, ya sea en el suero de los pacientes con tumores sólidos (Tabla IV) o líquidos (Tabla V).

Asimismo, se realizó un análisis *in silico* de los niveles de proteína de todas las isoformas del TGF- β con los datos de la base UALCAN y se observó que se encuentran aumentadas en el cáncer de páncreas, de cabeza y cuello, y en glioblastoma (Figura 5), aunque este patrón no se correlaciona con el nivel de sus RNA mensajeros. En el caso del TGF- β 2, su expresión en el cáncer de cabeza y cuello no muestra diferencias estadísticamente significativas en comparación con los pacientes sanos, en el caso del TGF- β 3 ocurre lo mismo en glioblastoma. Asimismo, los niveles de proteína de las tres isoformas de TGF- β son diferenciales en el cáncer de pulmón, donde las isoformas TGF- β 1 y TGF- β 2 se encuentran disminuidas, diferentes a la isoforma TGF- β 3 con los niveles aumentados; las dos primeras contrastan con los valores obtenidos de la expresión de su mRNA. No obstante, en el caso del TGF- β 3, no se observa un cambio estadísticamente significativo en el cáncer de pulmón respecto a los pacientes sanos (Figura 5).

Cabe mencionar que el TGF- β 1 es la isoforma más común que está sobre-expresada en el cáncer, ya que tiene funciones oncogénicas y es un potente inmunosupresor, además de capacitar a las células tumorales para sobrevivir y escapar de los mecanismos de vigilancia del sistema inmune. La isoforma TGF- β 1 es la más expresada en varios tumores humanos, según un reporte previo con datos del TCGA (Martin *et al.*, 2020), que muestra una correlación entre el índice mitótico en los tejidos y los niveles de TGF- β 1. En términos amplios, la expresión del TGF- β 1 tiende a aumentar en respuesta a las señales que favorecen el crecimiento y la división celular, diferente a la expresión de TGF- β 2 y TGF- β 3 promovida por señales asociadas a la diferenciación y a la inhibición del crecimiento celular (Danielpour, 2024).

Mutaciones inactivantes del receptor T β RI en la línea germinal se han reportado en cáncer de: mama, páncreas, árbol biliar, cabeza y cuello, y leucemia linfocítica crónica, y las mutaciones somáticas inactivantes en el T β RII se presentan en cáncer: colorrectal, gástrico, endometrial, de próstata, de mama, de pulmón, de hígado, de páncreas, cervical, glioma y linfoma.

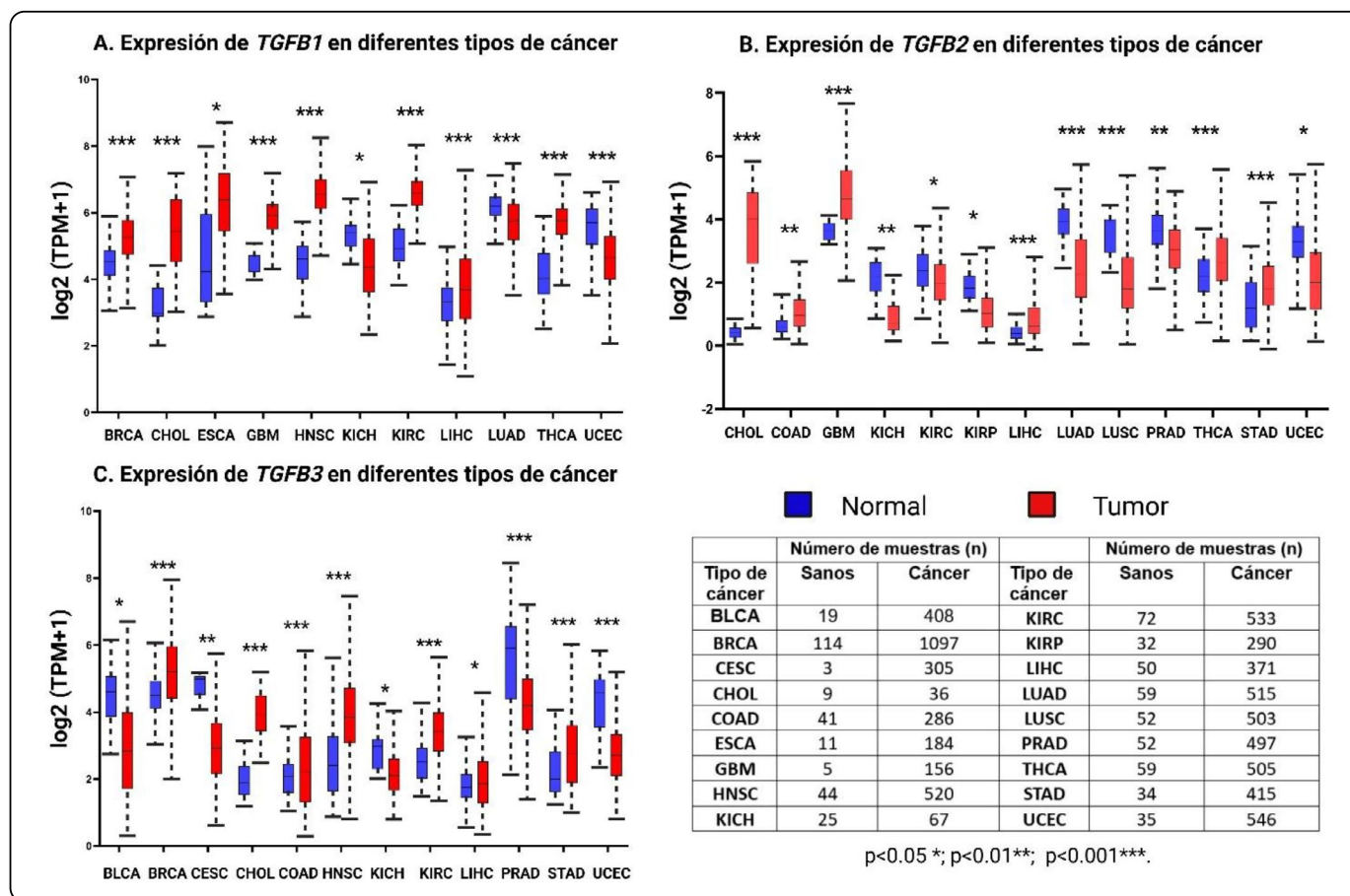


Figura 4. Expresión de las isoformas del TGF- β en diferentes tipos de cáncer. Diagramas de cajas y bigotes muestran la expresión de las isoformas del TGF- β (*TGFB1*, *TGFB2* y *TGFB3*) en diferentes tipos de cáncer, expresados en TPM (transcritos por millón). Los datos de expresión se obtuvieron de la base de datos UALCAN. Las cajas en azul son datos de muestras normales y las cajas en rojo son datos de muestras de cáncer. p<0.05*, p<0.01** o p<0.001***. Abreviaturas: BRCA, Carcinoma de mama invasivo; BLCA, Carcinoma urotelial de vejiga; CESC, Carcinoma cervical de células escamosas; CHOL, Colangiocarcinoma; COAD, Adenocarcinoma de colon; ESCA, Carcinoma de esófago; GBM, Glioblastoma multiforme; HNSC, Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; KICH, Carcinoma renal de células cromóforas; KIRC, Carcinoma renal de células claras; KIRP, Carcinoma de células renales papilar; LIHC, Carcinoma hepatocelular; LUAD, Adenocarcinoma de pulmón; PRAD, Adenocarcinoma de próstata; STAD, Adenocarcinoma de estómago; THCA, Carcinoma de tiroides; UCEC, Cáncer endometrial.

Se ha observado la pérdida de la expresión de los receptores T β RI y T β RII a causa de la metilación de los promotores de sus genes, en cáncer: de células escamosas, gástrico, de células escamosas de cabeza y cuello, colorrectal, mieloma múltiple, linfoma de células B, renal, de mama y de pulmón. Mutaciones inactivantes en SMAD2 y SMAD3 han sido reportadas en una variedad de cánceres, aunque su incidencia es menor que las mutaciones en los receptores del TGF- β .

Se conoce que las proteínas GARP, las integrinas y las neuropilinas unen al TGF- β latente e influyen en su activación en distintos tipos de cáncer: **i)** el bloqueo de la activación del complejo latente del TGF- β unido a GARP, favorece la función

de las células inmunes T CD8⁺ o de las NK (*Natural Killer*) en el cáncer colorrectal y en el cáncer de mama (de Streel *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2022; Metelli *et al.*, 2020) y se han utilizado anticuerpos anti-GARP para suprimir la actividad de las células inmunosupresoras Tregs, como parte de las inmunoterapias contra el cáncer (Cuende *et al.*, 2015); **ii)** las integrinas, principalmente las isoformas α V β 6 y α V β 8, participan en la activación del TGF- β latente lo que origina la progresión tumoral en los cánceres: colorrectal, glioblastoma, de mama, de páncreas, de próstata y de pulmón; **iii)** la reducción en la expresión de la neuropilina 1 (NRP1) disminuye la actividad de la vía del TGF- β y sus efectos sobre la EMT en los cánceres de colon, mama, páncreas y pulmón.

Tabla I. Secreción del TGF- β de manera convencional en diferentes líneas celulares de cáncer.

Tipo de Cáncer	Línea Celular	Concentración del TGF- β 1 secretado	Técnica de Cuantificación del TGF- β 1	Referencias
Cervical	SiHa	0.38 pg/ μ g de proteína total	ELISA	López-Muñoz <i>et al.</i> , 2013
	C33-A	0.36 pg/ μ g de proteína total	ELISA	
	HeLa	0.83 pg/ μ g de proteína total	ELISA	
		200 pg/mL (8 pM)	ELISA	García-Rocha <i>et al.</i> , 2015
	CaSki	175 pg/mL (7 pM)	ELISA	
Colorrectal	T84	5 ng/mg proteína total	ELISA	Gibbons <i>et al.</i> , 2013
Hepatoma	RAW264.7 (murinos)	25 ng/mL (1000 pM)	ELISA	Fan <i>et al.</i> , 2014
	RAW264.7 (estimuladas con IFN- γ + LPS)	45 ng/mL (1800 pM)	ELISA	
	RAW264.7 (estimuladas con IL-4), (TAM)	100 ng/mL (4000 pM)	ELISA	
	HepG2	60 pg/mL (2.4 pM)	ELISA	Qu, Feng, Jiang, Duan & Fa, 2019
Mama	Fibroblastos estromales aislados de tejidos de pacientes (CAF)	N.D.	Microarreglos	Yu, Xiao, Tan, Wang, Li & Feng, 2014
	HCC1954	50 pg/mg de proteína total	ELISA	Martínez <i>et al.</i> , 2017
	HCC1954 NuM-OV	70 pg/mg de proteína total	ELISA	
	HCC1954 (resistente a lapatinib)	~30 pg/mg de proteína total	ELISA	
	SKBR3	150 pg/mg de proteína total	ELISA	
	SKBR3 NuM-OV	300 pg/mg de proteína total	ELISA	
Próstata	PC3	2000 pg/mL (80 pM)	ELISA	Kloss <i>et al.</i> , 2018
	ASPC1	400 pg/mL (16 pM)	ELISA	
	PANC1	2000 pg/mL (80 pM)	ELISA	

Abreviaturas: N.D.= no determinada; TAM= macrófagos asociados a tumores; CAF= fibroblastos asociados al cáncer.

Tabla II. Niveles de TGF- β presente en suero de pacientes con cáncer.

Tipo de Cáncer	Estadio del cáncer	[TGF- β 1] (ng/mL) en Suero de Pacientes	Referencias
Gástrico	Cáncer temprano	50.08 $\pm$ 4.38 (Edad promedio 63 años)	Ma <i>et al.</i> , 2013
	Cáncer avanzado	45.76 $\pm$ 5.00 (Edad promedio 60 años)	
Mama	Cáncer temprano	28.66 $\pm$ 2.80 (Edad: 0-40 años)	Dave, Shah, Trivedi & Shukla, 2012 Baselga <i>et al.</i> , 2008
		29.75 $\pm$ 1.30 (Edad: 41-60 años)	
		25.33 $\pm$ 4.30 (Edad: >60 años)	
	Cáncer avanzado	32.87 $\pm$ 2.50 (Edad: 0-40 años)	
		34.18 $\pm$ 1.00 (Edad: 41-60 años)	
		27.87 $\pm$ 2.80 (Edad: >60 años)	
	Cáncer avanzado	2.25	
Próstata	Cáncer avanzado	3.19	Baselga <i>et al.</i> , 2008
Pulmón de células pequeñas	Cáncer avanzado	14.2 $\pm$ 6.1	Kumar <i>et al.</i> , 2010

Tabla III. Secreción del TGF- β en vesículas extracelulares pequeñas (sEV) de diferentes líneas celulares de tumores sólidos.

Tipo de Cáncer	Línea Celular	Marcadores de EV	Efecto Biológico del TGF- β en sEV en la Célula Blanco	Referencias
Adeno-carcinoma pancreático ductal	L3.6p1, TBO368	CD9, CD63, CD81, ALIX, flotillin-1, TSG101, Rab5	• Escape inmunológico (supresión de NK) • Disminución en la expresión de NKG2D, CD107a, TNF-α, IFN-γ, CD71 y CD98 • Inhibe la actividad citotóxica sobre CSC	Zhao <i>et al.</i> , 2019
Colorrectal	DLD-1, WiDr, SW480, COLO201	CD63, CD81, CD9, TSG101	• Pro-angiogénico vía miRNA-1246 • Aumento de la proliferación, migración y formación de tubos en HUVEC vía miRNA-1246 • Activación de Smad1/5/8 • Disminución de la expresión de PML	Yamada <i>et al.</i> , 2014
	DLD-1, WiDr	CD63, CD81, CD9	• Diferenciación de linfocitos T a T reguladores o Treg • Promoción tumoral • Inhibe proliferación de Jurkat	Yamada <i>et al.</i> , 2016
Gástrico	SGC7901, HCG27	CD9, CD81	• Diferenciación de MSCs de cordón umbilical a CAFs • Fosforilación de Smad2 y p38	Gu <i>et al.</i> , 2012
Hepato-carcinoma	MHCC97L, MHCC97H	CD9, CD63	• Promueven EMT en HepG2	Qu <i>et al.</i> , 2019
Mama	HER2+: HCC1954 (NmU, LR, NR), SKBR3 (NR, LR), EFM192A (NR)	CD81, Alix	• Causa resistencia a fármacos dirigidos a HER2	Martínez <i>et al.</i> , 2017
	BT-474 y MDA-MB-231 (en condiciones de hipoxia= 1% O ₂)	CD63	• Inhibición de la proliferación de esplenocitos de ratón	Rong <i>et al.</i> , 2016
	MCF-7/Adr	TSG101, CD63, Alix	• Causa resistencia a fármacos como la adriamicina • Promueve EMT	Tan <i>et al.</i> , 2021a
Melanoma	B16F0 (Murina)	N.D.	• Promueve un fenotipo M2 a los macrófagos.	Lima, Chammas, Monteiro, Moreira & Barcinski, 2009
	A375	CD63, CD9, Alix	• Promueve un fenotipo inmunosupresor en las APC	Düchler <i>et al.</i> , 2019
Mesotelioma	Línea celular establecida de un paciente	TSG101	• Inducción del mRNA de FGF2 • Remodelado de estroma tumoral • Activación de fibroblastos	Webber <i>et al.</i> , 2010
	Línea celular establecida de un paciente	TSG101, MHC-I	• Escape inmunológico (supresión de NK) • Supresión de la proteína NKG2D	Clayton, Mitchell, Court, Linnane, Mason & Tabi, 2008

Tabla III. Secreción del TGF- β en vesículas extracelulares pequeñas (sEV) de diferentes líneas celulares de tumores sólidos (continuación).

Tipo de Cáncer	Línea Celular	Marcadores de EV	Efecto Biológico del TGF- β en sEV en la Célula Blanco	Referencias
Ovario	OVCAR3, SKOV3 y AD10	LAMP-1, MHC-1	• Induce y promueve la proliferación de Treg	Szajnik, Czystowska, Szczepanski, Mandapathil & Whiteside, 2010
	SKOV3 y CABA I	N. D.	• Activación de fibroblastos	Giusti <i>et al.</i> , 2018
Páncreas	AsPC-1	CD63, CD81, Alix	• Aumenta la expresión de Vimentina (EMT)	Nakayama <i>et al.</i> , 2022
Próstata	LNCaP y PC3 (en condiciones de hipoxia= 1% O ₂)	CD81, CD63, HSP90, HSP70, Annexin II	• N.D.	Ramteke <i>et al.</i> , 2015
	LNCAP, DU145	Alix, TSG101, MHC clase I, 5T4	• Diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos • Efectos pro-angiogénicos y remodelación del estroma	Webber <i>et al.</i> , 2015
	DU145	N.D.	• Diferenciación de células troncales (BM-MSC) a un fenotipo de miofibroblastos pro-invasivos y pro-angiogénicos	Chowdhury, Webber, Gurney, Mason, Tabi & Clayton, 2015
Pulmón	NCI-H1688 y NCI-H2228 (en hipoxia= 1% O ₂)	N.D.	• Promueven la migración de células cancerosas	Wang <i>et al.</i> , 2015
	IGR-Heu	LAMP-1, MHC1	• Escape inmunológico (supresión de NK) • Disminución de la expresión de NKG2D en las NK	Berchem <i>et al.</i> , 2015; Ringuette Goulet, 2018
Vejiga	RT4, T24, SW1710	CD9, CD63, CD81, Alix, Flotilina, Hsp70	• Diferenciación de fibroblastos a CAF	Ringuette Goulet <i>et al.</i> , 2018

Abreviaturas: N.D.= No determinada, PML= proteína de la leucemia promielocítica; Adr= resistente a la adriamicina. MSCs= células troncales mesenquimales; CAFs= fibroblastos asociados al cáncer; SSC= carcinoma de células escamosas.

Tabla IV. Secreción del TGF- β en vesículas extracelulares pequeñas (sEV) en muestras de pacientes con tumores sólidos.

Tipo de Cáncer	Muestra de Pacientes	Marcadores de EV	Efecto Biológico del TGF- β en sEV en la Célula Blanco	Referencias
Gástrico	Plasma	HSC70, CD63, CD9	• Inducción de la expresión de CD25, CTLA4 y FOXP3 en Tregs.	Yen, Miaw, Yu & Lai, 2017
Mama	Suero	CD81, Alix	• Causa resistencia al tratamiento farmacológico dirigido a HER2.	Martínez <i>et al.</i> , 2017
Mesotelioma	Derrames pleurales	TSG101, MHC-I	• Escape inmunológico (supresión de NK). • Supresión de la proteína NKG2D.	Clayton <i>et al.</i> , 2008

Tabla V. Secreción del TGF- β en vesículas extracelulares pequeñas (sEV) en diferentes tipos de tumores líquidos.

Tipo de Cáncer	Línea Celular	Marcadores de sEV	Efecto Biológico del TGF- β en sEV sobre Células Blanco	Referencias
Leucemia Linfoblástica Aguda	L1210 (murina)	CD9, CD63 y Hsp70	- Escape inmunológico (DC, CD4⁺ T, NK). - La depleción del TGF-β en exosomas activa el sistema inmune.	Huang, Wan, Hu & Hao, 2017
Leucemia Mieloide Crónica	LAMA84	CD81, Alix, TSG101, CD63 y HSC70	- Aumenta el crecimiento tumoral. - Promueve la proliferación y supervivencia de las células LAMA84	Raimondo <i>et al.</i> , 2015
	K562	LAMP-1, MHC-1	- Inmunosupresión de las células NK - Disminución de la expresión de NKG2D en las NK	Berchem <i>et al.</i> , 2015
Leucemia Mieloide Aguda	Suero	CD34, CD33, CD117, LAMP, MHC-I, MICA y MICB	- Inmunosupresión de las células NK. - Disminución de la expresión de NKG2D.	Szczepanski, Szajnik, Welsh, Whiteside & Boyiadzis, 2011
	Plasma	CD81, LAMP1	- Escape inmunológico (supresión de NK) - Disminución de la expresión de NKG2D en células NK	Hong, Muller, Whiteside & Boyiadzis, 2014

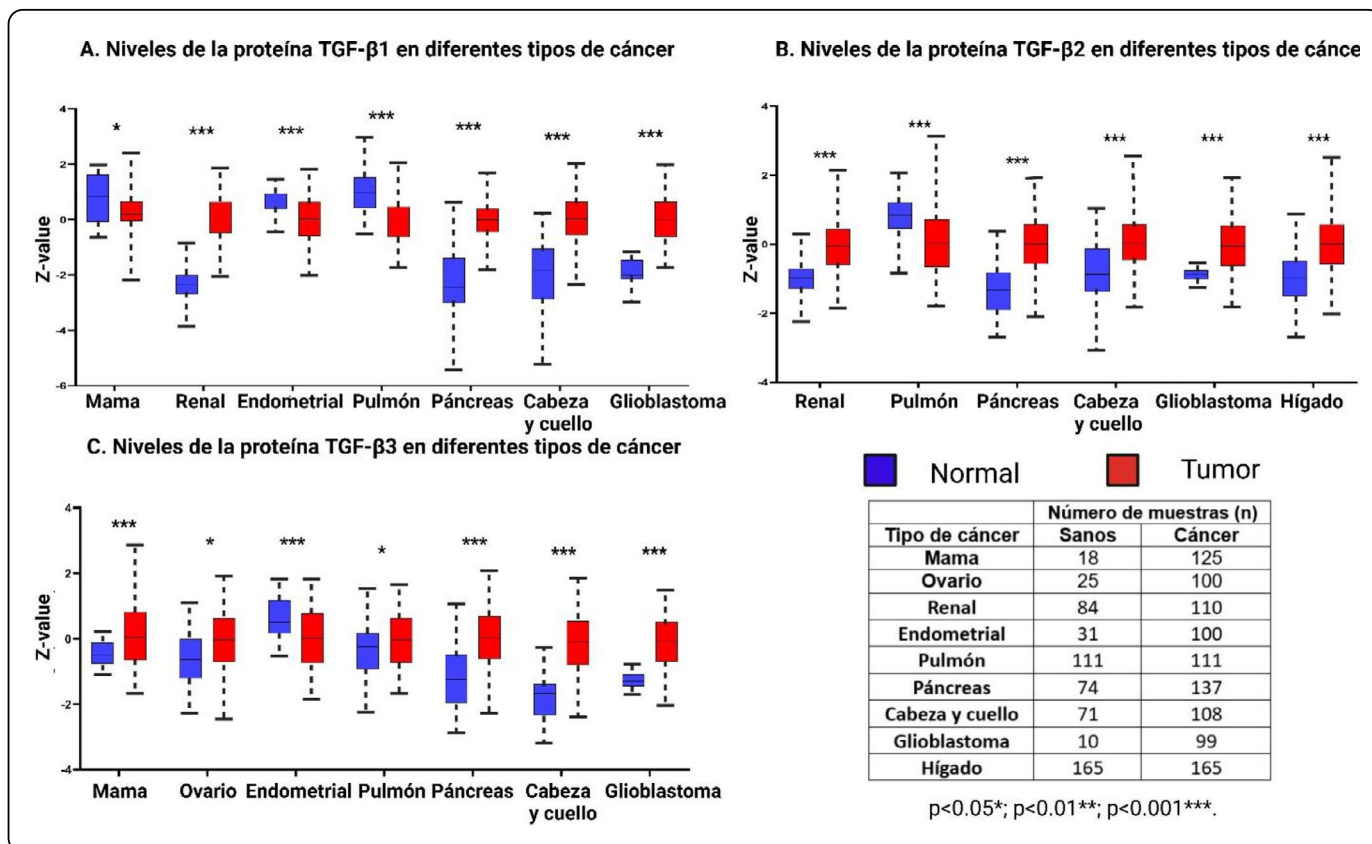


Figura 5. Niveles de proteína de las isoformas del TGF- β en diferentes tipos de cáncer. Diagramas de cajas y bigotes muestran los niveles de las proteínas de las isoformas del TGF- β (TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3) en diferentes tipos de cáncer. Los datos corresponden a la base de datos UALCAN. Las cajas en azul son datos de muestras normales y las cajas en rojo son datos de muestras de cáncer. p<0.05*, p<0.01** o p<0.001***.

El papel del TGF- β en la comunicación intercelular en el microambiente tumoral

El TGF- β es un importante supresor tumoral en las células normales y en las etapas iniciales de la tumorigénesis; sin embargo, en las etapas avanzadas del cáncer la función supresora de tumores se ve atenuada o inhibida, y la función pro-tumorigénica se activa para promover el crecimiento, la progresión y la invasión tumoral (Avila-Rodríguez, Segura-Villalobos, Ibarra-Sánchez, González-Espinosa & Macías-Silva, 2020; Danielpour, 2024; Massagué, 2008). El TGF- β presente en los tumores puede ejercer un efecto sobre las células del estroma, como los fibroblastos, las células endoteliales y las células inmunes, a favor de la progresión tumoral (Figura 3). La actividad oncogénica del TGF- β puede ocurrir a través de mecanismos intrínsecos, es decir directos sobre las células tumorales, y extrínsecos, es decir indirectos sobre las células tumorales pero mediados por las células asociadas al tumor o por la respuesta del hospedero (Massagué & Sheppard, 2021; Danielpour, 2024). En el primer caso, se presenta un aumento en la disponibilidad de los ligandos de TGF- β en el tumor, junto con una reducción en su secuestro por los componentes de la ECM, lo que conlleva a un aumento del TGF- β activo en el TME y a una mayor activación de sus vías de señalización en las células tumorales y en otras células del TME. Además, como ya se mencionó, en las etapas avanzadas del cáncer se pierden las acciones supresoras de tumores del TGF- β y predominan sus acciones pro-tumorales, entre las que destaca la inducción del proceso de EMT, que promueve la motilidad, la invasión y la metástasis. El TGF- β impulsa a la EMT, principalmente a través de mecanismos dependientes de las SMAD, y promueve la expresión de los factores transcripcionales Snail, Slug y Twist, que aumentan la expresión de los marcadores mesenquimales N-caderina y Vimentina, y reprimen la expresión del marcador epitelial E-caderina (Massagué, 2008; Derynck & Weinberg, 2019; Massagué & Sheppard, 2021), (Figura 3).

El TGF- β y la EMT son importantes inductores de la generación de las células troncales cancerosas o CSC (*Cancer Stem Cells*), de ahí su relevancia en promover la metástasis y la quimiorresistencia (Danielpour, 2024). Las CSC son un grupo de células con habilidades de autorenovación que contribuyen a la iniciación y recurrencia del cáncer, en tumores primarios y en la metástasis. Las CSC son células quiescentes o en dormancia, es decir con un crecimiento lento, y son resistentes a las quimioterapias tradicionales, por estar estas dirigidas a células con tasas altas de proliferación. Esta resistencia parece ser la responsable de las fallas en los tratamientos terapéuticos y en la recurrencia del tumor (Shipitsin *et al.*, 2007), (Figura 3).

En cuanto a la actividad oncogénica del TGF- β a través de mecanismos extrínsecos, estos pueden ser múltiples, aunque entre los más relevantes está el comprometer la vigilancia ejercida por el sistema inmune, ya que el TGF- β es un importante inmunosupresor que contribuye a la progresión tumoral, induce

el fenotipo inmunosupresor de las Tregs y bloquea la función anti-tumoral de otras células inmunes (Figura 3), facilita la sobrevivencia y el desarrollo del tumor (Li *et al.*, 2017). Como se mencionó previamente, los ratones nulos para TGF- β 1 muestran una mortalidad posnatal temprana con inflamación en muchos órganos, parecido a un desorden autoinmune (Danielpour, 2024), lo que evidencia el papel crítico del TGF- β en la adquisición de la tolerancia de las células T durante el desarrollo del Timo; además, estos ratones muestran retrasos y deficiencias en los procesos de reparación tisular. El TGF- β también motiva la diferenciación de los linfocitos T CD4⁺ hacia células Tregs, las cuales organizan el mantenimiento de la homeostasis inmune, en este proceso las SMADs sinergizan con STAT5 y NFAT para inducir a FOXP3, un factor relevante en el mantenimiento de las Tregs. Las SMADs colaboran con ROR γ 2 para inducir el fenotipo Th17, un tipo de linfocitos T cooperadores (*Thelper*) que producen a la citocina IL-17. En los tumores, las Tregs inducidas por TGF- β generan un ambiente inmunosupresor, lo que fomenta la tumorigénesis. Además, el TGF- β bloquea las funciones de las otras células anti-tumorales como las T citotóxicas y las NK, y la función de los macrófagos, de las células cebadas y de las APC (*Antigen-Presenting Cells*) como por ejemplo las DC (Sanjabi, Oh & Li, 2017; Segura-Villalobos *et al.*, 2022).

Otros de los mecanismos extrínsecos que favorecen la progresión tumoral, incluye la capacidad del TGF- β , secretado por las células cancerosas, para estimular la migración y la conversión de los fibroblastos a miofibroblastos o CAFs (*Cancer-Associated Fibroblasts*), así como la inducción del proceso de EndMT (Figura 3); estos procesos pueden contribuir al desarrollo de la fibrosis, que consiste en un aumento en la producción y acumulación de la ECM. Los CAFs secretan más TGF- β y a los factores promotores del tumor TGF α , FGF, HGF, PDGF y CTGF para ejercer una fuerte estimulación del crecimiento tumoral. Además, el TGF- β estimula que los CAFs produzcan varios de los componentes y remodeladores de la ECM, con el objetivo de facilitar la migración de las células cancerosas durante la invasión y metástasis. Los efectos pro-fibróticos del TGF- β son importantes en la progresión tumoral, en particular en aquellos tipos de cánceres desmoplásicos que se caracterizan por un exceso de ECM. La desmoplasia no solo promueve la metástasis sino además promueve la activación de los TGF- β s latentes a través de la tensión ejercida entre la ECM y las integrinas que unen al complejo LAP-TGF- β . La fibrosis altera la arquitectura normal de los tejidos y en la quimioterapia bloquea el acceso del medicamento a los tumores, y genera un ambiente hipóxico que estimularía una mayor producción de TGF- β en el TME (Falanga, Su Wen Qian, Danielpour, Katz, Roberts & Sporn, 1991). La hipoxia también incrementa la actividad de los factores transcripcionales HIFs (*Hypoxia-Inducible Factors*), que favorecen la expresión de VEGF y TGF- β que promueven el crecimiento de las células endoteliales y la angiogénesis tumoral (Mallikarjuna, Zhou & Landström, 2022). Cabe mencionar

que las células endoteliales también son convertidas a CAFs a través del proceso de EndMT estimulado por el TGF- β , lo que afecta la permeabilidad vascular; esta citocina propicia la angiogénesis al estimular la producción de VEGF y ANGPTL4, aumentando la provisión de sangre al tumor, su crecimiento y la metástasis (Figura 3).

Relevancia de las acciones del TGF- β presente en las EVs sobre la progresión tumoral

En cuanto a la relevancia de las acciones del TGF- β presente en las EVs para instruir a las células del TME, se conoce que el TGF- β modula la función de las células inmunes (Figura 3), inhibe sus acciones anti-tumorales y promueve un ambiente inmunosupresor al favorecer la inducción de MDSCs (*Myeloid-Derived Suppressor Cells*), suprime la actividad citolítica de las células NK, induce a los macrófagos M2, bloquea las respuestas anti-tumorales de las células T (Hosseini *et al.*, 2023; Xie *et al.*, 2009) y aumenta la expansión de las células Tregs (Hosseini *et al.*, 2023; Yamada, Kuranaga, Kumazaki, Shinohara, Taniguchi & Akao, 2016). Además, el TGF- β en las EVs contribuye a la resistencia de las células cancerosas a las terapias anti-tumorales, promueve la diferenciación de los fibroblastos hacia CAFs, para contribuir con los procesos de invasión y metástasis (Ringuette Goulet, Bernard, Tremblay, Chabaud, Bolduc & Pouliot, 2018; Gu *et al.*, 2012; Lara-Salas *et al.*, 2023; Webber, Steadman, Mason, Tabi & Clayton, 2010), dirige el proceso de EMT (Kim, Kim, Lee, Mun, Ihm & Kim, 2016; Li *et al.*, 2017), promueve la angiogénesis y la migración celular (Wang, Yi, Chen, Zhang, Xu & Yang, 2015), (Figura 3). En cuanto a la magnitud y duración de las señales del TGF- β , se ha visto que el TGF- β presente en las EVs parece ejercer un efecto retrasado pero sostenido, por su parte el TGF- β libre tiene un efecto más rápido y transitorio sobre las células blanco (Shelke *et al.*, 2019).

Distintas cargas moleculares en las EVs modulan la vía de señalización del TGF- β en las células tumorales y en las células del sistema inmune, principalmente algunos ácidos nucleicos presentes en las EVs, miRNAs o lncRNAs, cuyo blanco es algún componente de la vía del TGF- β , presentan efectos diferenciales, ya sea estimulatorios o inhibitorios sobre la vía. El receptor T β RII se ha encontrado presente en las EVs y es capaz de activar a la vía en sus células blanco (Xie *et al.*, 2022). El TGF- β también puede ser transportado en cuerpos apoptóticos provenientes de células cancerosas, aunque en este caso no es clara su función (Xie *et al.*, 2022).

En general, existe una relación importante entre las EVs y el TGF- β en el cáncer, ya que el TGF- β también regula el enriquecimiento de moléculas específicas en las cargas de las EVs (proteínas, RNAs, metabolitos), las EVs portan a miembros de la familia de ligandos del TGF- β o a componentes clave de su vía de señalización, y pueden llevar a reguladores indirectos de la vía

del TGF- β , como miRNAs o lncRNAs (Pérez-Calixto, Anaya-Rubio, Mota-López & Macías-Silva, 2022; Rodrigues-Junior, Tsirigoti, Lim, Heldin & Moustakas, 2022; Toledo-Padilla *et al.*, 2023). Por lo que, así como se ha determinado que el TGF- β no solo es parte de la carga molecular de las EVs (Schubert & Boutros, 2021; Tan *et al.*, 2021b; Webber *et al.*, 2010), también se ha sugerido que la vía del TGF- β regula la biogénesis o la secreción de las EVs, por ejemplo, se ha observado que la deficiencia del receptor *TGFBR2* en células de CRC, afecta el contenido molecular de las EVs secretadas (Fricke *et al.*, 2019a; Fricke *et al.*, 2019b). Cabe resaltar que el TGF- β 1 se ha identificado como la proteína presente en la firma proteica de las EVs con un mayor significado pronóstico en pacientes con cáncer de páncreas recurrente (Signore *et al.*, 2021). Aunque los mecanismos que conducen a la resistencia de un tratamiento en las células cancerosas son multifactoriales, se considera que el TGF- β tiene un papel clave en la resistencia a tratamiento en varios tipos de tumores, ya que su vía induce la EMT, mantiene a las poblaciones de células troncales en los tumores y modula al TME (Colak & ten Dijke, 2017; Robles-Flores, López-Ríos & Macías-Silva, 2017), como se ha descrito en el caso del HCC (Takahashi, Yan, Kogure, Haga & Patel, 2014), BRCA (Tan *et al.*, 2021b) y HNSCC (Rodrigues *et al.*, 2019). Sin embargo, muy pocos estudios han abordado el significado clínico de la presencia del TGF- β en las EVs, como sería el determinar su utilidad para el diagnóstico, la terapia y la prognosis del cáncer (de Miguel-Perez *et al.*, 2023).

Con base en los antecedentes, arriba mencionados, es que se han desarrollado diversas estrategias para inhibir las acciones del TGF- β en el cáncer, pero las más efectivas involucran las terapias combinadas con otros agentes anti-tumorales, algunas de las cuales están en ensayos pre-clínicos y otros en fases clínicas tempranas. Estas estrategias han sido clasificadas en al menos 5 rubros: el uso de inhibidores de la actividad de cinasa de los receptores, el uso de atrapa ligandos, el uso de anticuerpos monoclonales, el uso de oligonucleótidos anti-sentido y el uso de aptámeros (basados en péptidos o nucleótidos), (Massagué & Sheppard, 2021; Liu, Ren & ten Dijke, 2021; Danielpour, 2024). Entre algunas de las estrategias recientes más prometedoras se encuentran: **1)** el uso de anticuerpos anti-TGF- β 1 o de biomoléculas híbridas como anti-PD-L1/T β RII, por ejemplo Bintrafusp- α (Gulley *et al.*, 2022), que son herramientas útiles para evitar la evasión del sistema inmune promovido por las EVs y la vía del TGF- β ; y **2)** las terapias en las que se combina la quimioterapia con inhibidores del TGF- β , esto con el fin de bloquear la plasticidad celular inducida por el TGF- β en el TME y así evitar la generación de quimiorresistencia (Massagué & Sheppard, 2021; Liu, Ren & ten Dijke, 2021; Kuburich, Sabapathy, Demestichas, Maddela, den Hollander & Mani, 2023; Danielpour, 2024). Sin embargo, la implementación en la clínica de las distintas estrategias terapéuticas anti-TGF- β

depende, principalmente, de su precisión y de su eficacia en los pacientes.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

El TGF- β es una citocina con importantes funciones supresoras de tumores, aunque estas se atenúan o se pierden en etapas avanzadas del cáncer, dando paso a la adquisición de acciones pro-tumorales, como resultado de una desregulación de la vía de señalización o a la alteración en la expresión y función de sus componentes. Dada la relevancia que tiene el TGF- β y su vía de señalización en el control de los distintos sellos característicos del cáncer, es que se considera a los componentes de esta vía como importantes blancos terapéuticos. Sin embargo, las terapias enfocadas a la regulación de las acciones de la vía del TGF- β tienen que ser consideradas con cautela, para evitar los potenciales efectos colaterales que se puedan generar durante su aplicación, dada la relevancia que tiene la citocina TGF- β en el control de la homeostasis de los organismos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la M. en B. Sandra Moncada Hernández de la Biblioteca del IFC, UNAM, por la revisión crítica del manuscrito. Nuestro trabajo está apoyado con recursos de los proyectos No. IN211024 y No. IV200325 del PAPIIT/DGAPA/UNAM (M. Macías-Silva). Christian D. Meza-Juárez está apoyado por una beca del CONAHCYT/SECIHTI, para realizar sus estudios de maestría en el posgrado de Ciencias Bioquímicas de la UNAM. Víctor M. Color-Aparicio está apoyado por una beca posdoctoral de CONAHCYT/SECIHTI. Agradecemos la asesoría de la Dra. Ruth Rincón Heredia, del Dr. Abraham Rosas Arellano y del Dr. Nicolás Pérez Jiménez de la Unidad de Imagenología del Instituto de Fisiología Celular, UNAM.

REFERENCIAS

- Abdollah, S., Macías-Silva, M., Tsukazaki, T., Hayashi, H., Attisano, L. & Wrana, J. L. (1997). T β RI Phosphorylation of Smad2 on Ser465 and Ser467 Is Required for Smad2-Smad4 Complex Formation and Signaling. *Journal of Biological Chemistry*, **272**(44), 27678–27685. <https://doi.org/10.1074/JBC.272.44.27678>
- Ahuja, N., Ashok, C., Natua, S., Pant, D., Cherian, A., Pandkar, M. R., Yadav, P., Narayanan, V. S. S., Mishra, J., Samaiya, A. & Shukla, S. (2020). Hypoxia-induced TGF- β -RBFOX2-ESRP1 axis regulates human MENA alternative splicing and promotes EMT in breast cancer. *NAR Cancer*, **2**(3), zcaa021. <https://doi.org/10.1093/NARCAN/ZCAA021>
- Anaya-Rubio, I., Tecalco-Cruz, A., González-Espinosa, C., Sosa-Garrocho, M., Macías-Silva, M. & Pérez-Calixto, M. P. (2022). Estudio sobre la Secreción de la Citocina TGF- β por Células de Melanoma: Metodologías útiles de fácil implementación y bajo costo. *Revista Mexicana de Industria y Salud (REMDIS)*, **2**(15), 45–57. <http://fcqgp.ujed.mx/docs/posgrado/remdis-v2-15.pdf>
- Ashcroft, G. S., Yang, X., Glick, A. B., Weinstein, M., Letterio, J. J., Mizel, D. E., Anzano, M., Greenwell-Wild, T., Wahl, S. M., Deng, C. & Roberts, A. B. (1999). Mice lacking Smad3 show accelerated wound healing and an impaired local inflammatory response. *Nature Cell Biology*, **1**(5), 260–266. <https://doi.org/10.1038/12971>
- Avila-Rodríguez D., Segura-Villalobos D. L., Ibarra-Sánchez A., González-Espinosa C. & Macías-Silva, M. (2020). TGF- β y células cebadas: reguladores del desarrollo del tumor. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, **23**, 1-11. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2020.0.200>
- Baselga, J., Rothenberg, M. L., Tabernero, J., Seoane, J., Daly, T., Cleverly, A., Berry, B., Rhoades, S. K., Ray, C. A., Fill, J., Farrington, D. L., Wallace, L. A., Yingling, J. M., Lahn, M., Arteaga, C. & Carducci, M. (2008). TGF- β signalling-related markers in cancer patients with bone metastasis. *Biomarkers*, **13**(2), 217–236. <https://doi.org/10.1080/13547500701676019>
- Berchem, G., Noman, M. Z., Bosseler, M., Paggetti, J., Baconnais, S., Le cam, E., Nanbakhsh, A., Moussay, E., Mami-Chouaib, F., Janji, B. & Chouaib, S. (2015). Hypoxic tumor-derived microvesicles negatively regulate NK cell function by a mechanism involving TGF- β and miR23a transfer. *OncolImmunology*, **5**(4), e1062968 (13 pages). <https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1062968>
- Briones-Orta, M. A., Tecalco-Cruz, A. C., Sosa-Garrocho, M., Caligaris, C. & Macías-Silva, M. (2011). Inhibitory Smad7: Emerging roles in health and disease. *Current Molecular Pharmacology*, **4**(2), 141–153. <https://doi.org/10.2174/1874467211104020141>
- Campbell, M. G., Cormier, A., Ito, S., Seed, R. I., Bondesson, A. J., Lou, J., Marks, J. D., Baron, J. L., Cheng, Y. & Nishimura, S. L. (2020). Cryo-EM Reveals Integrin-Mediated TGF- β Activation without Release from Latent TGF- β . *Cell*, **180**(3), 490-501.e16. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2019.12.030>
- Chandrashekar, D. S., Karthikeyan, S. K., Korla, P. K., Patel, H., Shovon, A. R., Athar, M., Netto, G. J., Qin, Z. S., Kumar, S., Manne, U., Crieghton, C. J. & Varambally, S. (2022). UALCAN: An update to the integrated cancer data analysis platform. *Neoplasia*, **25**, 18. <https://doi.org/10.1016/J.NEO.2022.01.001>
- Chowdhury, R., Webber, J. P., Gurney, M., Mason, M. D., Tabi, Z. & Clayton, A. (2015). Cancer exosomes trigger mesenchymal stem cell differentiation into pro-angiogenic and pro-invasive myofibroblasts. *Oncotarget*, **6**(2), 715. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.2711>
- Clayton, A., Mitchell, J. P., Court, J., Linnane, S., Mason, M. D. & Tabi, Z. (2008). Human Tumor-Derived Exosomes Down-Modulate NKG2D Expression. *The Journal of Immunology*, **180**(11), 7249–7258. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.180.11.7249>
- Colak, S. & ten Dijke, P. (2017). Targeting TGF- β Signaling in Cancer. *Trends in Cancer*, **3**(1), 56–71. <https://doi.org/10.1016/J.TRECAN.2016.11.008>

- Color-Aparicio, V. M., Tecalco-Cruz, A. C., Delgado-Coello, B., Sosa-Garrocho, M., Mas-Oliva, J., Vázquez-Victorio, G. & Macías-Silva, M. (2024). TGF- β and HIPPO Signaling Pathways Interplay in Distinct Hepatic Contexts. *Gene Expression*, **23**(3), 223–231. <https://doi.org/10.14218/GE.2023.00192>
- Cuende, J., Liénart, S., Dedobbeleer, O., Van Der Woning, B., De Boeck, G., Stockis, J., Huygens, C., Colau, D., Somja, J., Delvenne, P., Hannon, M., Baron, F., Dumoutier, L., Renaud, J. C., De Haard, H., Saunders, M., Coulie, P. G. & Lucas, S. (2015). Monoclonal antibodies against GARP/TGF- β 1 complexes inhibit the immunosuppressive activity of human regulatory T cells *in vivo*. *Science Translational Medicine*, **7**(284), 284ec65. <https://doi.org/10.1126/SCITRANSLMED.AAA1983>
- Danielpour, D. (2024). Advances and Challenges in Targeting TGF- β Isoforms for Therapeutic Intervention of Cancer: A Mechanism-Based Perspective. *Pharmaceuticals*, **17**(4), 533. <https://doi.org/10.3390/PH17040533>
- Dave, H., Shah, M., Trivedi, S. & Shukla, S. (2012). Prognostic utility of circulating transforming growth factor beta 1 in breast cancer patients. *International Journal of Biological Markers*, **27**(1), 53–59. <https://doi.org/10.5301/IJBM.2011.8736>
- David, C. J., Huang, Y. H., Chen, M., Su, J., Zou, Y., Bardeesy, N., Jacobuzio-Donahue, C. A. & Massagué, J. (2016). TGF- β Tumor Suppression through a Lethal EMT. *Cell*, **164**(5), 1015–1030. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2016.01.009>
- de Miguel-Perez, D., Russo, A., Gunasekaran, M., Buemi, F., Hester, L., Fan, X., Carter-Cooper, B. A., Lapidus, R. G., Peleg, A., Arroyo-Hernández, M., Cardona, A. F., Naing, A., Hirsch, F. R., Mack, P. C., Kaushal, S., Serrano, M. J., Adamo, V., Arrieta, O. & Rolfo, C. (2023). Baseline extracellular vesicle TGF- β is a predictive biomarker for response to immune checkpoint inhibitors and survival in non-small cell lung cancer. *Cancer*, **129**(4), 521–530. <https://doi.org/10.1002/CNCR.34576>
- de Streel, G., Bertrand, C., Chalon, N., Liénart, S., Bricard, O., Lecomte, S., Devreux, J., Gaignage, M., De Boeck, G., Mariën, L., Van De Walle, I., van der Woning, B., Saunders, M., de Haard, H., Vermeersch, E., Maes, W., Deckmyn, H., Coulie, P. G., van Baren, N. & Lucas, S. (2020). Selective inhibition of TGF- β 1 produced by GARP-expressing Tregs overcomes resistance to PD-1/PD-L1 blockade in cancer. *Nature Communications*, **11**(1), 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17811-3>
- de Visser, K. E. & Joyce, J. A. (2023). The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer Cell*, **41**(3), 374–403. <https://doi.org/10.1016/J.CCELL.2023.02.016>
- Deng, Z., Fan, T., Xiao, C., Tian, H., Zheng, Y., Li, C. & He, J. (2024). TGF- β signaling in health, disease and therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**(1), 1–40. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01764-w>
- Derynck, R. & Weinberg, R. A. (2019). EMT and Cancer: More Than Meets the Eye. *Developmental Cell*, **49**(3), 313–316. <https://doi.org/10.1016/J.DEVCEL.2019.04.026>
- Düchler, M., Czernek, L., Peczek, L., Cypryk, W., Sztiller-Sikorska, M. & Czyz, M. (2019). Melanoma-Derived Extracellular Vesicles Bear the Potential for the Induction of Antigen-Specific Tolerance. *Cells*, **8**(7), 665. <https://doi.org/10.3390/CELLS8070665>
- Edwards, J. P., Fujii, H., Zhou, A. X., Creemers, J., Unutmaz, D. & Shevach, E. M. (2013). Regulation of the Expression of GARP/Latent TGF- β 1 Complexes on Mouse T Cells and Their Role in Regulatory T Cell and Th17 Differentiation. *The Journal of Immunology*, **190**(11), 5506–5515. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.1300199>
- Edwards, J. P., Thornton, A. M. & Shevach, E. M. (2014). Release of active TGF- β 1 from the Latent TGF- β 1/GARP complex on T regulatory cells is mediated by Integrin β 8. *Journal of Immunology*, **193**(6), 2843. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.1401102>
- Falanga, V., Su Wen Qian, V., Danielpour, D., Katz, M. H., Roberts, A. B. & Sporn, M. B. (1991). Hypoxia Upregulates the Synthesis of TGF- β 1 by Human Dermal Fibroblasts. *Journal of Investigative Dermatology*, **97**(4), 634–637. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.EP12483126>
- Fan, Q. M., Jing, Y. Y., Yu, G. F., Kou, X. R., Ye, F., Gao, L., Li, R., Zhao, Q. D., Yang, Y., Lu, Z. H. & Wei, L. X. (2014). Tumor-associated macrophages promote cancer stem cell-like properties via transforming growth factor-beta1-induced epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Cancer Letters*, **352**(2), 160–168. <https://doi.org/10.1016/J.CANLET.2014.05.008>
- Fricke, F., Michalak, M., Warnken, U., Hausser, I., Schnölzer, M., Kopitz, J. & Gebert, J. (2019a). SILAC-Based Quantification of TGFBR2-Regulated Protein Expression in Extracellular Vesicles of Microsatellite Unstable Colorectal Cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**(17), 4162. <https://doi.org/10.3390/IJMS20174162>
- Fricke, F., Mussack, V., Buschmann, D., Hausser, I., Pfaffl, M. W., Kopitz, J. & Gebert, J. (2019b). TGFBR2-dependent Alterations of microRNA Profiles in Extracellular Vesicles and Parental Colorectal Cancer Cells. *International Journal of Oncology*, **55**, 925–937. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4859>
- García-Rocha, R., Moreno-Lafont, M., Mora-García, M. L., Weiss-Steider, B., Montesinos, J. J., Piña-Sánchez, P. & Monroy-García, A. (2015). Mesenchymal stromal cells derived from cervical cancer tumors induce TGF- β 1 expression and IL-10 expression and secretion in the cervical cancer cells, resulting in protection from cytotoxic T cell activity. *Cytokine*, **76**(2), 382–390. <https://doi.org/10.1016/J.CYTO.2015.09.001>
- Gibbons, A. V., Lin, J. E., Kim, G. W., Marszałowicz, G. P., Li, P., Stoecker, B. A., Blomain, E. S., Rattan, S., Snook, A. E., Schulz, S. & Waldman, S. A. (2013). Intestinal GUCY2C

- prevents TGF- β secretion coordinating desmoplasia and hyperproliferation in colorectal cancer. *Cancer Research*, **73**(22), 6654–6666. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-0887>
- Giusti, I., Di Francesco, M., D'Ascenzo, S., Palmerini, M. G., Macchiarelli, G., Carta, G. & Dolo, V. (2018). Ovarian cancer-derived extracellular vesicles affect normal human fibroblast behavior. *Cancer Biology & Therapy*, **19**(8), 722–734. <https://doi.org/10.1080/15384047.2018.1451286>
- Gu, J., Qian, H., Shen, L., Zhang, X., Zhu, W., Huang, L., Yan, Y., Mao, F., Zhao, C., Shi, Y. & Xu, W. (2012). Gastric Cancer Exosomes Trigger Differentiation of Umbilical Cord Derived Mesenchymal Stem Cells to Carcinoma-Associated Fibroblasts through TGF- β /Smad Pathway. *PLoS ONE*, **7**(12), e52465. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0052465>
- Gulley, J. L., Schlom, J., Barcellos-Hoff, M. H., Wang, X. J., Seoane, J., Audhuy, F., Lan, Y., Dussault, I. & Moustakas, A. (2022). Dual inhibition of TGF- β and PD-L1: a novel approach to cancer treatment. *Molecular Oncology*, **16**(11), 2117–2134. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13146>
- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, **12**(1), 31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
- Hong, C. S., Muller, L., Whiteside, T. L. & Boyiadzis, M. (2014). Plasma exosomes as markers of therapeutic response in patients with acute myeloid leukemia. *Frontiers in Immunology*, **5**, 74687. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2014.00160/BIBTEX>
- Hosseini, R., Hosseinzadeh, N., Asef-Kabiri, L., Akbari, A., Ghezelbash, B., Sarvnaz, H. & Akbari, M. E. (2023). Small extracellular vesicle TGF- β in cancer progression and immune evasion. *Cancer Gene Therapy*, **30**(10), 1309–1322. <https://doi.org/10.1038/s41417-023-00638-7>
- Huang, F., Wan, J., Hu, W. & Hao, S. (2017). Enhancement of Anti-Leukemia Immunity by Leukemia-Derived Exosomes Via Downregulation of TGF- β 1 Expression. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **44**(1), 240–254. <https://doi.org/10.1159/000484677>
- Jobling, M. F., Mott, J. D., Finnegan, M. T., Jurukovski, V., Erickson, A. C., Walian, P. J., Taylor, S. E., Ledbetter, S., Lawrence, C. M., Rifkin, D. B. & Barcellos-Hoff, M. H. (2006). Isoform-Specific Activation of Latent Transforming Growth Factor β (LTGF- β) by Reactive Oxygen Species. *Radiation Research*, **166**(6), 839–848. <https://doi.org/10.1667/RR0695.1>
- Jullien, P., Berg, T. M. & Lawrence, D. A. (1989). Acidic cellular environments: Activation of latent tgf- β and sensitization of cellular responses to tgf- β and egf. *International Journal of Cancer*, **43**(5), 886–891. <https://doi.org/10.1002/IJC.2910430525>
- Kaartinen, V., Voncken, J. W., Shuler, C., Warburton, D., Bu, D., Heisterkamp, N. & Groffen, J. (1995). Abnormal lung development and cleft palate in mice lacking TGF- β 3 indicates defects of epithelial–mesenchymal interaction. *Nature Genetics*, **11**(4), 415–421. <https://doi.org/10.1038/ng1295-415>
- Kavsak, P., Rasmussen, R. K., Causing, C. G., Bonni, S., Zhu, H., Thomsen, G. H. & Wrana, J. L. (2000). Smad7 Binds to Smurf2 to Form an E3 Ubiquitin Ligase that Targets the TGF β Receptor for Degradation. *Molecular Cell*, **6**(6), 1365–1375. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(00\)00134-9](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)00134-9)
- Kelly, A., Gunaltay, S., McEntee, C. P., Shuttleworth, E. E., Smedley, C., Houston, S. A., Fenton, T. M., Levison, S., Mann, E. R. & Travis, M. A. (2018). Human monocytes and macrophages regulate immune tolerance via integrin $\alpha\beta$ 8-mediated TGF β activation. *Journal of Experimental Medicine*, **215**(11), 2725–2736. <https://doi.org/10.1084/JEM.20171491>
- Kim, J., Kim, T. Y., Lee, M. S., Mun, J. Y., Ihm, C. & Kim, S. A. (2016). Exosome cargo reflects TGF- β 1-mediated epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) status in A549 human lung adenocarcinoma cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **478**(2), 643–648. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2016.07.124>
- Kloss, C. C., Lee, J., Zhang, A., Chen, F., Melenhorst, J. J., Lacey, S. F., Maus, M. V., Fraietta, J. A., Zhao, Y. & June, C. H. (2018). Dominant-Negative TGF- β Receptor Enhances PSMA-Targeted Human CAR T Cell Proliferation And Augments Prostate Cancer Eradication. *Molecular Therapy*, **26**(7), 1855–1866. <https://doi.org/10.1016/J.YMTHE.2018.05.003>
- Kuburich, N. A., Sabapathy, T., Demestichas, B. R., Maddela, J. J., den Hollander, P. & Mani, S. A. (2023). Proactive and reactive roles of TGF- β in cancer. *Semin. Cancer Biol.*, **95**, 120–139. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.08.002>
- Kulkarni, A. B., Huh, C. G., Becker, D., Geiser, A., Lyght, M., Flanders, K. C., Roberts, A. B., Sporn, M. B., Ward, J. M. & Karlsson, S. (1993). Transforming growth factor beta 1 null mutation in mice causes excessive inflammatory response and early death. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **90**(2), 770–774. <https://doi.org/10.1073/PNAS.90.2.770>
- Kumar, S., Guleria, R., Mohan, A., Singh, V., Ali, A., Bharti, A. C. & Das, B. C. (2010). Utility of plasma tumour necrosis factor- α and transforming growth factor- β 1 as predictors of survival and treatment outcome in advanced non-small cell lung carcinoma. *Biomarkers*, **15**(5), 446–453. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2010.485699>
- Lainé, A., Labiad, O., Hernandez-Vargas, H., This, S., Sanlaville, A., Léon, S., Dalle, S., Sheppard, D., Travis, M. A., Paidassi, H. & Marie, J. C. (2021). Regulatory T cells promote cancer immune-escape through integrin $\alpha\beta$ 8-mediated TGF- β activation. *Nature Communications*, **12**(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26352-2>
- Lara-Salas, M. A., García-Díaz, P. O., Mendoza-Lara, D. F., Sosa-Garrocho, M., Pérez-Calixto, M. P., Mota-López,

- A. C., Soldevila, G., Robles-Flores, M. & Macías-Silva, M. (2023). La citocina TGF- β en el cáncer colorrectal: Mecanismos de acción y de secreción. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, **26**, 1–18. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2023.575>
- Li, A., Chang, Y., Song, N. J., Wu, X., Chung, D., Riesenber, B. P., Velegraki, M., Giuliani, G. D., Das, K., Okimoto, T., Kwon, H., Chakravarthy, K. B., Bolyard, C., Wang, Y., He, K., Gatti-Mays, M., Das, J., Yang, Y., Gewirth, D. T., Ma, Q., Carbone, D. & Li, Z. (2022). Selective targeting of GARP-LTGF β axis in the tumor microenvironment augments PD-1 blockade via enhancing CD8 $^{+}$ T cell antitumor immunity. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **10**(9), e005433. <https://doi.org/10.1136/JITC-2022-005433>
- Li, W., Zhang, X., Wang, J., Li, M., Cao, C., Tan, J., Ma, D., Gao, Q., Li, W., Zhang, X., Wang, J., Li, M., Cao, C., Tan, J., Ma, D. & Gao, Q. (2017). TGF β 1 in fibroblasts-derived exosomes promotes epithelial-mesenchymal transition of ovarian cancer cells. *Oncotarget*, **8**(56), 96035–96047. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.21635>
- Lima, L. G., Chammas, R., Monteiro, R. Q., Moreira, M. E. C. & Barcinski, M. A. (2009). Tumor-derived microvesicles modulate the establishment of metastatic melanoma in a phosphatidylserine-dependent manner. *Cancer Letters*, **283**(2), 168–175. <https://doi.org/10.1016/J.CANLET.2009.03.041>
- Liu, S., Ren, J. & ten Dijke, P. (2021). Targeting TGF β signal transduction for cancer therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**(1), 1–20. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00436-9>
- López-Muñoz, H., Escobar-Sánchez, M. L., López-Marure, R., Lascurain-Ledesma, R., Zenteno, E., Hernández-Vazquez, J. M. V., Weiss-Steider, B. & Sánchez-Sánchez, L. (2013). Cervical cancer cells induce apoptosis in TCD4 $^{+}$ lymphocytes through the secretion of TGF- β . *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **287**(4), 755–763. <https://doi.org/10.1007/S00404-012-2621-Y>
- Ma, G. F., Miao, Q., Zeng, X. Q., Luo, T. C., Ma, L. L., Liu, Y. M., Lian, J. J., Gao, H. & Chen, S. Y. (2013). Transforming Growth Factor- β 1 and - β 2 in Gastric Precancer and Cancer and Roles in Tumor-Cell Interactions with Peripheral Blood Mononuclear Cells *in vitro*. *PLoS ONE*, **8**(1), 54249. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054249>
- Macías-Silva, M., Abdollah, S., Hoodless, P. A., Pirone, R., Attisano, L. & Wrana, J. L. (1996). MADR2 Is a Substrate of the TGF β Receptor and its Phosphorylation is Required for Nuclear Accumulation and Signaling. *Cell*, **87**(7), 1215–1224. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81817-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81817-6)
- Macías-Silva, M., Hoodless, P. A., Tang, S. J., Buchwald, M. & Wrana, J. L. (1998). Specific Activation of Smad1 Signaling Pathways by the BMP7 Type I Receptor, ALK2. *Journal of Biological Chemistry*, **273**(40), 25628–25636. <https://doi.org/10.1074/JBC.273.40.25628>
- Mallikarjuna, P., Zhou, Y. & Landström, M. (2022). The Synergistic Cooperation between TGF- β and Hypoxia in Cancer and Fibrosis. *Biomolecules*, **12**(5), 635. <https://doi.org/10.3390/BIOM12050635>
- Martin, C. J., Datta, A., Littlefield, C., Kalra, A., Chapron, C., Wawersik, S., Dagbay, K. B., Brueckner, C. T., Nikiforov, A., Danehy, F. T., Streich, F. C., Boston, C., Simpson, A., Jackson, J. W., Lin, S., Danek, N., Faucette, R. R., Raman, P., Capili, A. D., Buckler, A., Carven, G. J. & Schürpf, T. (2020). Selective inhibition of TGF β 1 activation overcomes primary resistance to checkpoint blockade therapy by altering tumor immune landscape. *Science Translational Medicine*, **12**(536), 8456. <https://doi.org/10.1126/SCITRANSLMED.AAY8456>
- Martínez, V. G., O'Neill, S., Salimu, J., Breslin, S., Clayton, A., Crown, J. & O'Driscoll, L. (2017). Resistance to HER2-targeted anti-cancer drugs is associated with immune evasion in cancer cells and their derived extracellular vesicles. *OncoImmunology*, **6**(12), e1362530 (10 pages). <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1362530>
- Massagué, J. (2008). TGF β in Cancer. *Cell*, **134**(2), 215–230. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2008.07.001>
- Massagué, J. & Sheppard, D. (2021). TGF β signaling in health and disease. *Cell*, **186**, 4007–4037. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.07.036>
- Metelli, A., Wu, B. X., Riesenber, B., Guglietta, S., Huck, J. D., Mills, C., Li, A., Rachidi, S., Krieg, C., Rubinstein, M. P., Gewirth, D. T., Sun, S., Lilly, M. B., Wahlquist, A. H., Carbone, D. P., Yang, Y., Liu, B. & Li, Z. (2020). Thrombin contributes to cancer immune evasion via proteolysis of platelet-bound GARP to activate LTGF- β . *Science Translational Medicine*, **12**(525), eaay4860 (13 pages). <https://doi.org/10.1126/SCITRANSLMED.AAY4860>
- Miyazono, K., Olofsson, A., Colosetti, P. & Heldin, C. H. (1991). A role of the latent TGF-beta 1-binding protein in the assembly and secretion of TGF-beta 1. *The EMBO Journal*, **10**(5), 1091–1101. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1991.tb08049.x>
- Moses, H. L., Roberts, A. B. & Derynck, R. (2016). The Discovery and Early Days of TGF- β : A Historical Perspective. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **8**(7), a021865. <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A021865>
- Murphy-Ullrich, J. E. & Suto, M. J. (2018). Thrombospondin-1 regulation of latent TGF- β activation: a therapeutic target for fibrotic disease. *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology*, **68**, 28–43. <https://doi.org/10.1016/J.MATBIO.2017.12.009>
- Nakayama, F., Miyoshi, M., Kimoto, A., Kawano, A., Miyashita, K., Kamoshida, S., Shimizu, K. & Hori, Y. (2022). Pancreatic cancer cell-derived exosomes induce epithelial-mesenchymal transition in human pancreatic cancer cells themselves partially via transforming growth factor β 1. *Medical Molecular Morphology*, **55**(3), 227–235. <https://doi.org/10.1007/S00795-022-00321-0>

- Nüchel, J., Ghatak, S., Zuk, A. V., Illerhaus, A., Mörgelin, M., Schönborn, K., Blumbach, K., Wickström, S. A., Krieg, T., Sengle, G., Plomann, M. & Eckes, B. (2018). TGF β 1 is secreted through an unconventional pathway dependent on the autophagic machinery and cytoskeletal regulators. *Autophagy*, **14**(3), 465–486. <https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1422850>
- Patel, A. (2020). Benign vs. malignant tumors. *JAMA Oncol.*, **6**(9), 1488. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2592>
- Peinado, H., Zhang, H., Matei, I. R., Costa-Silva, B., Hoshino, A., Rodrigues, G., Psaila, B., Kaplan, R. N., Bromberg, J. F., Kang, Y., Bissell, M. J., Cox, T. R., Giaccia, A. J., Erler, J. T., Hiratsuka, S., Ghajar, C. M. & Lyden, D. (2017). Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases. *Nature Reviews Cancer*, **17**(5), 302–317. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.6>
- Pérez-Calixto, M. P., Anaya-Rubio, I., Mota-Lopez, C. & Macias-Silva, M. (2022). Melanoma: Mecanismos de acción y de secreción del factor de crecimiento transformante-beta (TGF- β). *Revista de Educación Bioquímica*, **41**(1), 18–27. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2022/reb221c.pdf>
- Proetzel, G., Pawlowski, S. A., Wiles, M. V., Yin, M., Boivin, G. P., Howles, P. N., Ding, J., Ferguson, M. W. J. & Doetschman, T. (1995). Transforming growth factor- β 3 is required for secondary palate fusion. *Nature Genetics*, **11**(4), 409–414. <https://doi.org/10.1038/ng1295-409>
- Qin, Y., Garrison, B. S., Ma, W., Wang, R., Jiang, A., Li, J., Mistry, M., Bronson, R. T., Santoro, D., Franco, C., Robinton, D. A., Stevens, B., Rossi, D. J., Lu, C. & Springer, T. A. (2018). A Milieu Molecule for TGF- β Required for Microglia Function in the Nervous System. *Cell*, **174**(1), 156–171.e16. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2018.05.027>
- Qu, Z., Feng, J., Pan, H., Jiang, Y., Duan, Y. & Fa, Z. (2019). Exosomes derived from HCC cells with different invasion characteristics mediated EMT through TGF- β /Smad signaling pathway. *OncoTargets and Therapy*, **12**, 6897–6905. <https://doi.org/10.2147/OTT.S209413>
- Raimondo, S., Saieva, L., Corrado, C., Fontana, S., Flugy, A., Rizzo, A., De Leo, G. & Alessandro, R. (2015). Chronic myeloid leukemia-derived exosomes promote tumor growth through an autocrine mechanism. *Cell Communication and Signaling*, **13**(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/S12964-015-0086-X/FIGURES/8>
- Ramteke, A., Ting, H., Agarwal, C., Mateen, S., Somasagara, R., Hussain, A., Graner, M., Frederick, B., Agarwal, R. & Deep, G. (2015). Exosomes secreted under hypoxia enhance invasiveness and stemness of prostate cancer cells by targeting adherens junction molecules. *Molecular Carcinogenesis*, **54**(7), 554–565. <https://doi.org/10.1002/MC.22124>
- Ringuette Goulet, C. R., Bernard, G., Tremblay, S., Chabaud, S., Bolduc, S. & Pouliot, F. (2018). Exosomes induce fibroblast differentiation into cancer-associated fibroblasts through TGF β signaling. *Molecular Cancer Research*, **16**(7), 1196–1204. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-17-0784>
- Robertson, I. B. & Rifkin, D. B. (2016). Regulation of the Bioavailability of TGF- β and TGF- β -Related Proteins. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **8**(6), a021907. <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A021907>
- Robles-Flores, M., López-Ríos, D. & Macías-Silva, M. (2017). Capítulo 3: Las vías de señalización de TGF- β y Wnt: Reguladores maestros de la autorenovación y la diferenciación de las células troncales. Publicado en el libro: Células Troncales: Biología y Aplicaciones en Biomedicina. Editado por M. A. Chávez-González, J. Chimal-Monroy, E. Flores-Figueroa y Mónica Lamas. Publicación para el Grupo Mexicano de Células Troncales. Publicado por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). ISBN: 978-607-8341-46-7
- Rodrigues, G., Hoshino, A., Kenific, C. M., Matei, I. R., Steiner, L., Freitas, D., Kim, H. S., Oxley, P. R., Scandariato, I., Casanova-Salas, I., Dai, J., Badwe, C. R., Gril, B., Tešić Mark, M., Dill, B. D., Molina, H., Zhang, H., Benito-Martin, A., Bojmar, L., Ararso, Y., Offer, K., LaPlant, Q., Buehring, W., Wang, H., Jiang, X., Lu, T. M., Liu, Y., Sabari, J. K., Shin, S. J., Narula, N., Ginter, P. S., Rajasekhar, V. K., Healey, J. H., Meylan, E., Costa-Silva, B., Wang, S. E., Rafii, S., Altorki, N. K., Rudin, C. M., Jones, D. R., Steeg, P. S., Peinado, H., Ghajar, C. M., Bromberg, J., de Sousa, M., Pisapia, D. & Lyden, D. (2019). Tumour exosomal CEMIP protein promotes cancer cell colonization in brain metastasis. *Nature Cell Biology*, **21**(11), 1403–1412. <https://doi.org/10.1038/s41556-019-0404-4>
- Rodrigues-Junior, D. M., Tsirigoti, C., Lim, S. K., Heldin, C. H. & Moustakas, A. (2022). Extracellular Vesicles and Transforming Growth Factor β Signaling in Cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, 849938. <https://doi.org/10.3389/FCCELL.2022.849938/BIBTEX>
- Rong, L., Li, R., Li, S. & Luo, R. (2016). Immunosuppression of breast cancer cells mediated by transforming growth factor- β in exosomes from cancer cells. *Oncology Letters*, **11**(1), 500. <https://doi.org/10.3892/OL.2015.3841>
- Sanjabi, S., Oh, S. A. & Li, M. O. (2017). Regulation of the Immune Response by TGF- β : From Conception to Autoimmunity and Infection. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **9**(6), a022236. <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A022236>
- Schubert, A. & Boutros, M. (2021). Extracellular vesicles and oncogenic signaling. *Molecular Oncology*, **15**(1), 3–26. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12855>
- Segura-Villalobos, D., Ramírez-Moreno, I. G., Martínez-Aguilar, M., Ibarra-Sánchez, A., Muñoz-Bello, J. O., Anaya-Rubio, I., Padilla, A., Macías-Silva, M., Lizano, M. & González-Espinosa, C. (2022). Mast Cell-Tumor Interactions: Molecular Mechanisms of Recruitment, Intratumoral Communication and Potential Therapeutic

- Targets for Tumor Growth. *Cells*, **11**(3), 349. <https://doi.org/10.3390/CELLS11030349>
- Shelke, G. V., Yin, Y., Jang, S. C., Lässer, C., Wennmalm, S., Hoffmann, H. J., Li, L., Gho, Y. S., Nilsson, J. A. & Lötvall, J. (2019). Endosomal signalling via exosome surface TGFβ-1. *Journal of Extracellular Vesicles*, **8**(1), 1650458. <https://doi.org/10.1080/20013078.2019.1650458>
- Shi, W., Sun, C., He, B., Xiong, W., Shi, X., Yao, D. & Cao, X. (2004). GADD34–PP1c recruited by Smad7 dephosphorylates TGFβ type I receptor. *Journal of Cell Biology*, **164**(2), 291–300. <https://doi.org/10.1083/JCB.200307151>
- Shipitsin, M., Campbell, L. L., Argani, P., Weremowicz, S., Bloushtain-Qimron, N., Yao, J., Nikolskaya, T., Serebryiskaya, T., Beroukhi, R., Hu, M., Halushka, M. K., Sukumar, S., Parker, L. M., Anderson, K. S., Harris, L. N., Garber, J. E., Richardson, A. L., Schnitt, S. J., Nikolsky, Y., Gelman, R. S. & Polyak, K. (2007). Molecular Definition of Breast Tumor Heterogeneity. *Cancer Cell*, **11**(3), 259–273. <https://doi.org/10.1016/J.CCR.2007.01.013>
- Signore, M., Alfonsi, R., Federici, G., Nanni, S., Addario, A., Bertuccini, L., Aiello, A., Di Pace, A. L., Sperduti, I., Muto, G., Giacobbe, A., Collura, D., Brunetto, L., Simone, G., Costantini, M., Crinò, L., Rossi, S., Tabolacci, C., Diociaiuti, M., Merlino, T., Gallucci, M., Sentinelli, S., Papalia, R., De Maria, R. & Bonci, D. (2021). Diagnostic and prognostic potential of the proteomic profiling of serum-derived extracellular vesicles in prostate cancer. *Cell Death & Disease*, **12**(7), 636. <https://doi.org/10.1038/S41419-021-03909-Z>
- Sirard, C., De La Pompa, J. L., Elia, A., Itie, A., Mirtsos, C., Cheung, A., Hahn, S., Wakeham, A., Schwartz, L., Kern, S. E., Rossant, J. & Mak, T. W. (1998). The tumor suppressor gene Smad4/Dpc4 is required for gastrulation and later for anterior development of the mouse embryo. *Genes & Development*, **12**(1), 107. <https://doi.org/10.1101/GAD.12.1.107>
- Stockis, J., Colau, D., Coulie, P. G. & Lucas, S. (2009). Membrane protein GARP is a receptor for latent TGF-β on the surface of activated human Treg. *European Journal of Immunology*, **39**(12), 3315–3322. <https://doi.org/10.1002/EJI.200939684>
- Sweetwyne, M. T. & Murphy-Ullrich, J. E. (2012). Thrombospondin1 in tissue repair and fibrosis: TGF-β-dependent and independent mechanisms. *Matrix Biology*, **31**(3), 178–186. <https://doi.org/10.1016/J.MATBIO.2012.01.006>
- Szajnik, M., Czystowska, M., Szczepanski, M. J., Mandapathil, M. & Whiteside, T. L. (2010). Tumor-Derived Microvesicles Induce, Expand and Up-Regulate Biological Activities of Human Regulatory T Cells (Treg). *PLOS ONE*, **5**(7), e11469. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0011469>
- Szczepanski, M. J., Szajnik, M., Welsh, A., Whiteside, T. L. & Boyiadzis, M. (2011). Blast-derived microvesicles in sera from patients with acute myeloid leukemia suppress natural killer cell function via membrane-associated transforming growth factor-β1. *Haematologica*, **96**(9), 1302. <https://doi.org/10.3324/HAEMATOL.2010.039743>
- Takahashi, K., Yan, I. K., Kogure, T., Haga, H. & Patel, T. (2014). Extracellular vesicle-mediated transfer of long non-coding RNA ROR modulates chemosensitivity in human hepatocellular cancer. *FEBS Open Bio*, **4**, 458. <https://doi.org/10.1016/J.FOB.2014.04.007>
- Takasaka, N., Seed, R. I., Cormier, A., Bondesson, A. J., Lou, J., Elattma, A., Ito, S., Yanagisawa, H., Hashimoto, M., Ma, R., Levine, M. D., Publicover, J., Potts, R., Jespersen, J. M., Campbell, M. G., Conrad, F., Marks, J. D., Cheng, Y., Baron, J. L. & Nishimura, S. L. (2018). Integrin αvβ8–expressing tumor cells evade host immunity by regulating TGF-β activation in immune cells. *JCI Insight*, **3**(20), e122591. <https://doi.org/10.1172/JCI.INSIGHT.122591>
- Tan, C., Sun, W., Xu, Z., Zhu, S., Hu, W., Wang, X., Zhang, Y., Zhang, G., Wang, Z., Xu, Y. & Tang, J. (2021a). Small extracellular vesicles deliver TGF-β1 and promote adriamycin resistance in breast cancer cells. *Molecular Oncology*, **15**(5), 1528–1542. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12908>
- Tan, Y., Luo, X., Lv, W., Hu, W., Zhao, C., Xiong, M., Yi, Y., Wang, D., Wang, Y., Wang, H., Wu, Y. & Zhang, Q. (2021b). Tumor-derived exosomal components: the multifaceted roles and mechanisms in breast cancer metastasis. *Cell Death & Disease*, **12**(6), 1–18. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03825-2>
- Tecalco-Cruz, A. C., Ríos-López, D. G., Vázquez-Victorio, G., Rosales-Alvarez, R. E. & Macías-Silva, M. (2018). Transcriptional cofactors Ski and SnoN are major regulators of the TGF-β/Smad signaling pathway in health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **3**(1), 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41392-018-0015-8>
- ten Dijke, P., Hansen, P., Iwata, K. K., Pieler, C. & Foulkes, J. G. (1988). Identification of another member of the transforming growth factor type beta gene family. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **85**(13), 4715–4719. <https://doi.org/10.1073/PNAS.85.13.4715>
- Théry, C., Witwer, K. W., Aikawa, E., Alcaraz, M. J., Anderson, J. D., Andriantsitohaina, R., Antoniou, A., Arab, T., Archer, F., Atkin-Smith, G. K., Ayre, D. C., Bach, J. M., Bachurski, D., Baharvand, H., Balaj, L., Baldacchino, S., Bauer, N. N., Baxter, A. A., Bebawy, M., Beckham, C., Zavec, A. B., Benmoussa, A., Berardi, A. C., Bergese, P., Bielska, E., Blenkiron, C., Bobis-Wozowicz, S., Boilard, E., Boireau, W., Bongiovanni, A., Borràs, F. E., Bosch, S., Boulanger, C. M., Breakefield, X., Breglio, A. M., Brennan, M. Á., Brigstock, D. R., Brisson, A., Broekman, M. L. D., Bromberg, J. F., Bryl-Górecka, P., Buch, S., Buck, A. H., Burger, D., Busatto, S., Buschmann, D., Bussolati, B., Buzás, E. I., Byrd, J. B., Camussi, G., Carter, D. R. F., Caruso, S., Chamley, L. W., Chang, Y. T., Chaudhuri, A. D., Chen, C., Chen, S.,

- Cheng, L., Chin, A. R., Clayton, A., Clerici, S. P., Cocks, A., Cocucci, E., Coffey, R. J., Cordeiro-da-Silva, A., Couch, Y., Coumans, F. A. W., Coyle, B., Crescitelli, R., Criado, M. F., D'Souza-Schorey, C., Das, S., de Candia, P., De Santana Junior, E. F., De Wever, O., Del Portillo, H. A., Demaret, T., Deville, S., Devitt, A., Dhondt, B., Di Vizio, D., Dieterich, L. C., Dolo, V., Dominguez-Rubio, A. P., Dominici, M., Dourado, M. R., Driedonks, T. A. P., Duarte, F. V., Duncan, H. M., Eichenberger, R. M., Ekström, K., Andaloussi, S. E. L., Elie-Caille, C., Erdbrügger, U., Falcón-Pérez, J. M., Fatima, F., Fish, J. E., Flores-Bellver, M., Försönits, A., Frelet-Barrand, A., Fricke, F., Fuhrmann, G., Gabrielsson, S., Gámez-Valero, A., Gardiner, C., Gärtner, K., Gaudin, R., Gho, Y. S., Giebel, B., Gilbert, C., Gimona, M., Giusti, I., Goberdhan, D. C. I., Görgens, A., Gorski, S. M., Greening, D. W., Gross, J. C., Gualerzi, A., Gupta, G. N., Gustafson, D., Handberg, A., Haraszti, R. A., Harrison, P., Hegyesi, H., Hendrix, A., Hill, A. F., Hochberg, F. H., Hoffmann, K. F., Holder, B., Holthofer, H., Hosseinkhani, B., Hu, G., Huang, Y., Huber, V., Hunt, S., Ibrahim, A. G. E., Ikezu, T., Inal, J. M., Isin, M., Ivanova, A., Jackson, H. K., Jacobsen, S., Jay, S. M., Jayachandran, M., Jenster, G., Jiang, L., Johnson, S. M., Jones, J. C., Jong, A., Jovanovic-Talisman, T., Jung, S., Kalluri, R., Kano, S. I., Kaur, S., Kawamura, Y., Keller, E. T., Khamari, D., Khomyakova, E., Khvorova, A., Kierulf, P., Kim, K. P., Kislinger, T., Klingeborn, M., Klinken II, D. J., Kornek, M., Kosanović, M. M., Kovács, Á. F., Krämer-Albers, E. M., Krasemann, S., Krause, M., Kurochkin, I. V., Kusuma, G. D., Kuypers, S., Laitinen, S., Langevin, S. M., Languino, L. R., Lannigan, J., Lässer, C., Laurent, L. C., Lavie, G., Lázaro-Ibáñez, E., Le Lay, S., Lee, M. S., Lee, Y. X. F., Lemos, D. S., Lenassi, M., Leszczynska, A., Li, I. T. S., Liao, K., Libregts, S. F., Ligeti, E., Lim, R., Lim, S. K., Lin, A., Linnemannstons, K., Llorente, A., Lombard, C. A., Lorenowicz, M. J., Lörincz, Á. M., Lötvall, J., Lovett, J., Lowry, M. C., Loyer, X., Lu, Q., Lukomska, B., Lunavat, T. R., Maas, S. L. N., Malhi, H., Marcilla, A., Mariani, J., Mariscal, J., Martens-Uzunova, E. S., Martin-Jaular, L., Martinez, M. C., Martins, V. R., Mathieu, M., Mathivanan, S., Maugeri, M., McGinnis, L. K., McVey, M. J., Meckes, D. G. Jr, Meehan, K. L., Mertens, I., Minciocchi, V. R., Möller, A., Möller Jørgensen, M., Morales-Kastresana, A., Morhayim, J., Mullier, F., Muraca, M., Musante, L., Mussack, V., Muth, D. C., Myburgh, K. H., Najrana, T., Nawaz, M., Nazarenko, I., Nejsun, P., Neri, C., Neri, T., Nieuwland, R., Nimrichter, L., Nolan, J. P., Nolte-’t Hoen, E. N., Hooten, N. N., O'Driscoll, L., O'Grady, T., O'Loughlin, A., Ochiya, T., Olivier, M., Ortiz, A., Ortiz, L. A., Osteikoetxea, X., Østergaard, O., Ostrowski, M., Park, J., Pegtel, D. M., Peinado, H., Perut, F., Pfaffl, M. W., Phinney, D. G., Pieters, B. C. H., Pink, R. C., Pisetsky, D. S., Pogge von Strandmann, E., Polakovicova, I., Poon, I. K. H., Powell, B. H., Prada, I., Pulliam, L., Quesenberry, P., Radeghieri, A., Raffai, R. L., Raimondo, S., Rak, J., Ramirez, M. I., Raposo, G., Rayyan, M. S., Regev-Rudski, N., Ricklefs, F. L., Robbins P. D., Roberts, D. D., Rodrigues, S. C., Rohde, E., Rome, S., Rouschop, K. M. A., Ruggetti, A., Russell, A. E., Saá, P., Sahoo, S., Salas-Huenuleo, E., Sánchez, C., Saugstad, J. A., Saul, M. J., Schiffelers, R. M., Schneider, R., Schøyen, T. H., Scott, A., Shahaj, E., Sharma, S., Shatnyeva, O., Shekari, F., Shelke, G. V., Shetty, A. K., Shiba, K., Siljander, P. R. M., Silva, A. M., Skowronek, A., Snyder II, O. L., Soares, R. P., Sódar, B. W., Soekmadji, C., Sotillo, J., Stahl, P. D., Stoorvogel, W., Stott, S. L., Strasser, E. F., Swift, S., Tahara, H., Tewari, M., Timms, K., Tiwari, S., Tixeira, R., Tkach, M., Toh, W. S., Tomasini, R., Torrecilhas, A. C., Tosar, J. P., Toxavidis, V., Urbanelli, L., Vader, P., van Balkom, B. W. M., van der Grein, S. G., Van Deun, J., van Herwijnen, M. J. C., Van Keuren-Jensen, K., van Niel, G., van Royen, M. E., van Wijnen, A. J., Vasconcelos, M. H., Vechetti Jr, I. J., Veit, T. D., Vella, L. J., Velot, É., Verweij, F. J., Vestad, B., Viñas, J. L., Visnovitz, T., Vukman, K. V., Wahlgren, J., Watson, D. C., Wauben, M. H. M., Weaver, A., Webber, J. P., Weber, V., Wehman, A. M., Weiss, D. J., Welsh, J. A., Wendt, S., Wheelock, A. M., Wiener, Z., Witte, L., Wolfram, J., Xagorari, A., Xander, P., Xu, J., Yan, X., Yáñez-Mó, M., Yin, H., Yuana, Y., Zappulli, V., Zarubova, J., Žekas, V., Zhang, J. Y., Zhao, Z., Zheng, L., Zheutlin, A. R., Zickler, A. M., Zimmermann, P., Zivkovic, A. M., Zocco, D. & Zuba-Surma, E. K. (2018). Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *Journal of Extracellular Vesicles*, **7**(1), 1535750. <https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1535750>
- Toledo-Padilla, D., Coquis-Bucio, D. A., Sosa-Garrocho, M. & Macías-Silva, M. (2023). Síntesis, secreción y activación de la citocina TGF- β en la salud y la enfermedad. *Revista de Educación Bioquímica*, **42**(3), 141–151. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=113182>
- Tran, D. Q., Andersson, J., Wang, R., Ramsey, H., Unutmaz, D. & Shevach, E. M. (2009). GARP (LRRC32) is essential for the surface expression of latent TGF- β on platelets and activated FOXP3+ regulatory T cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**(32), 13445–13450. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0901944106>
- Valet, M. & Narbonne, P. (2022). Formation of benign tumors by stem cell deregulation. *PLoS Genet.*, **18**(10), e1010434. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010434>
- Van Niel, G., D'Angelo, G. & Raposo, G. (2018). Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **19**(4), 213–228. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.125>
- Vázquez-Victorio, G., Rosales-Alvarez, R. E., Ríos-López, D. G., Tecalco-Cruz, A. C. & Macías-Silva, M. (2017). Chapter

- 4: TGF- β signaling pathway regulation by transcriptional cofactors Ski and SnoN in health and disease. In *Advances in Health and Disease*. Vol I: 258 pp. Editor: Lowell T. Duncan. NOVA Science Publishers Inc. USA. ISBN: 978-1-53612-070-7
- Vázquez-Victorio, G., Rodríguez-Hernández, A., Cano-Jorge, M., Monroy-Romero, A. X., Macías-Silva, M. & Hautefeuille, M. (2021). Fabrication of Adhesive Substrate for Incorporating Hydrogels to Investigate the Influence of Stiffness on Cancer Cell Behavior. *Methods in Molecular Biology*, **2174**, 277–297. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0759-6_18
- Wang, H. & Kochevar, I. E. (2005). Involvement of UVB-induced reactive oxygen species in TGF- β biosynthesis and activation in keratinocytes. *Free Radical Biology and Medicine*, **38**(7), 890–897. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2004.12.005>
- Wang, R., Zhu, J., Dong, X., Shi, M., Lu, C. & Springer, T. A. (2012). GARP regulates the bioavailability and activation of TGF β . *Molecular Biology of the Cell*, **23**(6), 1129–1139. <https://doi.org/10.1091/MBCE11-12-1018>
- Wang, Y., Yi, J., Chen, X., Zhang, Y., Xu, M. & Yang, Z. (2015). The regulation of cancer cell migration by lung cancer cell-derived exosomes through TGF- β and IL-10. *Oncology Letters*, **11**(2), 1527. <https://doi.org/10.3892/OL.2015.4044>
- Webber, J. P., Spary, L. K., Sanders, A. J., Chowdhury, R., Jiang, W. G., Steadman, R., Wymant, J., Jones, A. T., Kynaston, H., Mason, M. D., Tabi, Z. & Clayton, A. (2015). Differentiation of tumour-promoting stromal myofibroblasts by cancer exosomes. *Oncogene*, **34**(3), 290–302. <https://doi.org/10.1038/onc.2013.560>
- Webber, J., Steadman, R., Mason, M. D., Tabi, Z. & Clayton, A. (2010). Cancer exosomes trigger fibroblast to myofibroblast differentiation. *Cancer Research*, **70**(23), 9621–9630. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-1722>
- Wrana, J. L., Attisano, L., Wieser, R., Ventura, F. & Massagué, J. (1994). Mechanism of activation of the TGF-beta receptor. *Nature*, **370**(6488), 341–347. <https://doi.org/10.1038/370341A0>
- Xie, F., Zhou, X., Su, P., Li, H., Tu, Y., Du, J., Pan, C., Wei, X., Zheng, M., Jin, K., Miao, L., Wang, C., Meng, X., van Dam, H., ten Dijke, P., Zhang, L. & Zhou, F. (2022). Breast cancer cell-derived extracellular vesicles promote CD8+ T cell exhaustion via TGF- β type II receptor signaling. *Nature Communications*, **13**, 4461 (18 pages). <https://doi.org/10.1038/S41467-022-31250-2>
- Xie, Y., Bai, O., Yuan, J., Chibbar, R., Slattey, K., Wei, Y., Deng, Y. & Xiang, J. (2009). Tumor apoptotic bodies inhibit CTL responses and antitumor immunity via membrane-bound transforming growth factor-beta1 inducing CD8+ T-cell anergy and CD4+ Tr1 cell responses. *Cancer Research*, **69**(19), 7756–7766. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-0496>
- Yamada, N., Kuranaga, Y., Kumazaki, M., Shinohara, H., Taniguchi, K. & Akao, Y. (2016). Colorectal cancer cell-derived extracellular vesicles induce phenotypic alteration of T cells into tumor-growth supporting cells with transforming growth factor- β 1-mediated suppression. *Oncotarget*, **7**(19), 27033–27043. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.7041>
- Yamada, N., Tsujimura, N., Kumazaki, M., Shinohara, H., Taniguchi, K., Nakagawa, Y., Naoe, T. & Akao, Y. (2014). Colorectal cancer cell-derived microvesicles containing microRNA-1246 promote angiogenesis by activating Smad 1/5/8 signaling elicited by PML down-regulation in endothelial cells. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1839**(11), 1256–1272. <https://doi.org/10.1016/J.BBAGRM.2014.09.002>
- Yang, X., Letterio, J. J., Lechleider, R. J., Chen, L., Hayman, R., Gu, H., Roberts, A. B. & Deng, C. (1999). Targeted disruption of SMAD3 results in impaired mucosal immunity and diminished T cell responsiveness to TGF-beta. *The EMBO Journal*, **18**(5), 1280–1291. <https://doi.org/10.1093/EMBOJ/18.5.1280>
- Yen, E. Y., Miauw, S. C., Yu, J. S. & Lai, I. R. (2017). Exosomal TGF- β 1 is correlated with lymphatic metastasis of gastric cancers. *American Journal of Cancer Research*, **7**(11), 2199. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5714749/>
- Yu, Y., Xiao, C. H., Tan, L. D., Wang, Q. S., Li, X. Q. & Feng, Y. M. (2014). Cancer-associated fibroblasts induce epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells through paracrine TGF- β signalling. *British Journal of Cancer*, **110**(3), 724–732. <https://doi.org/10.1038/BJC.2013.768>
- Zhang, D., Jin, W., Wu, R., Li, J., Park, S. A., Tu, E., Zanvit, P., Xu, J., Liu, O., Cain, A. & Chen, W. J. (2019). High Glucose Intake Exacerbates Autoimmunity through Reactive-Oxygen-Species-Mediated TGF- β Cytokine Activation. *Immunity*, **51**(4), 671–681.e5. <https://doi.org/10.1016/J.IMMUNI.2019.08.001>
- Zhao, J., Schlößer, H. A., Wang, Z., Qin, J., Li, J., Popp, F., Popp, M. C., Alakus, H., Chon, S. H., Hansen, H. P., Neiss, W. F., Jauch, K. W., Bruns, C. J. & Zhao, Y. (2019). Tumor-Derived Extracellular Vesicles Inhibit Natural Killer Cell Function in Pancreatic Cancer. *Cancers*, **11**(6), 874. <https://doi.org/10.3390/CANCERS11060874>
- Zhu, Y., Richardson, J. A., Parada, L. F. & Graft, J. M. (1998). Smad3 mutant mice develop metastatic colorectal cancer. *Cell*, **94**(6), 703–714. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81730-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81730-4)