



Reactivación de rutas ontogénicas en tumores metastásicos: un análisis bioinformático exploratorio

Reactivation of ontogenic pathways in metastatic tumors: an exploratory bioinformatics analysis

Armando Ernesto Pérez Cala^{1*} <https://orcid.org/0009-0008-5191-9435>

Edgar Benítez Sánchez¹ <https://orcid.org/0009-0000-2488-2827>

¹Hospital Militar "Dr. Joaquín Castillo Duany". Santiago de Cuba, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico perezcala9@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La metástasis representa uno de los procesos más adaptativos y enigmáticos del cáncer. Diversos estudios sugieren que las células tumorales metastásicas podrían reactivar rutas ontogénicas como estrategia de colonización. Este trabajo propone una visión integradora entre genómica, biología del desarrollo y explora posibles paralelismos funcionales entre progresión tumoral y organogénesis embrionaria.

Objetivos: Identificar genes alterados en tumores metastásicos, que participan en el desarrollo embrionario, y evaluar si dichos patrones reflejan una lógica adaptativa basada en la reactivación de programas ontogénicos ancestrales.

Métodos: Se realizó un estudio observacional transversal y exploratorio mediante análisis bioinformático de datos genómicos públicos, obtenidos desde la plataforma cBioPortal. Se compararon dos grupos: muestras con alteraciones en genes índice relevantes (e.g., TP53, PIK3CA, CTNNB1) vs. muestras no alteradas. Se emplearon gráficos de frecuencia, *oncoprints* redes de coocurrencia mutacional y tablas de función ontogénica.





Resultados: Los genes más frecuentemente mutados en muestras metastásicas -como ZFH4, CSMD1, MYC, TWIST1, NANOG- están implicados en procesos clave del desarrollo, como migración celular, reprogramación epigenética y mantenimiento de pluripotencia. Las redes de coocurrencia revelan núcleos funcionales que sugieren una estructura modular que emula rutas embrionarias.

Conclusiones: Se identificaron genes mutados en tumores metastásicos, que participan, además, en el desarrollo embrionario normal. Este patrón sugiere una dinámica adaptativa a nivel de las células tumorales, basada en la reactivación de programas genéticos ancestrales.

Palabras clave: neoplasias; metástasis de la neoplasia; organogénesis.

ABSTRACT

Introduction: Metastasis remains one of cancer's most adaptive and enigmatic processes. Emerging evidence suggests that metastatic tumor cells may reactivate ontogenic pathways as a strategy for colonization. This study presents an integrative perspective between genomics and developmental biology, exploring potential functional parallels between tumor progression and embryogenesis.

Objectives: To identify genes altered in metastatic tumors that are also involved in embryonic development, and to assess whether these mutational patterns reflect an adaptive logic based on the reactivation of ancestral ontogenic programs.

Methods: This is a cross-sectional observational and exploratory study using bioinformatic analysis of publicly available genomic data retrieved from the cBioPortal platform. Two groups were compared: samples with alterations in key index genes (e.g., TP53, PIK3CA, CTNNB1) versus unaltered samples. Analyses included frequency plots, oncprints, mutational co-occurrence networks, and curated tables linking genetic alterations to ontogenic functions.

Results: Genes frequently mutated in metastatic samples —including ZFH4, CSMD1, MYC, TWIST1, NANOG— are also implicated in pluripotency, cell migration, differentiation, and epigenetic reprogramming during embryogenesis. Co-occurrence networks revealed functional nuclei potentially resembling modular ontogenic architectures.



Conclusions: Findings suggest that metastasis may involve the reactivation of ontogenic programs as an adaptive cellular strategy. This perspective offers a reconceptualization of cancer as a biological narrative, wherein pathological behavior reorganizes ancestral structural logic.

Keywords: neoplasias; neoplasia metastasis; organogénesis.

Recibido: 25/09/2025

Aprobado: 07/05/2026

INTRODUCCIÓN

Durante el 2025 se diagnosticaron más de 20 millones de nuevos casos de cáncer en todo el mundo; esta cifra podría alcanzar los 29 millones en 2040.⁽¹⁾ En Cuba, cada año se diagnostican aproximadamente 55 mil nuevos casos, con una media diaria de 145 muertes.⁽²⁾

La metástasis continúa siendo uno de los procesos más desconcertantes y letales en la biología del cáncer. Tradicionalmente entendida como una progresión secuencial de eventos genéticos hacia la malignidad, esta perspectiva ha comenzado a ser cuestionada por modelos que la conciben como un fenómeno más complejo, adaptativo e incluso evolutivo.⁽³⁾ En ese contexto, surge una hipótesis interesante: ¿podrían las células tumorales metastásicas estar reactivando rutas embrionarias ancestrales como estrategia para migrar, colonizar y sobrevivir?

La presente investigación propone una exploración integrada entre datos genómicos y conceptos derivados de la organogénesis, con el fin de evaluar si existe una convergencia funcional entre el comportamiento tumoral y los procesos del desarrollo embrionario. El análisis se centra en genes mutados con alta frecuencia en tumores metastásicos, muchos de los cuales -como PIK3CA, CTNNB1, ZFHX4 y CSMD1- tienen roles documentados en la migración celular, diferenciación tisular y plasticidad morfogénica durante la embriogénesis.⁽⁴⁾

La plataforma [cBioPortal](https://cBioPortal.org/) se utilizó como herramienta principal para curar y visualizar datos genómicos de muestras tumorales; permitió identificar patrones de mutación y coocurrencia entre



genes clave.⁽⁵⁾ Estos hallazgos se cotejaron con una base curada de genes involucrados en organogénesis, lo que reveló paralelismos sugestivos entre la progresión tumoral y la narrativa ontogénica de las células.^(6,7)

Más allá del rigor técnico, este estudio se enmarca en una visión filosófica que considera al cáncer, no simplemente como ruptura, sino como recursividad biológica; una forma en que lo patológico reinterpreta la lógica estructural de la vida.

El objetivo del presente trabajo es identificar genes alterados en tumores metastásicos, que también participan en el desarrollo embrionario y evaluar si dichos patrones reflejan una lógica adaptativa basada en la reactivación de programas ontogénicos ancestrales.

MÉTODOS

Estudio observacional transversal, exploratorio y analítico, sustentado en el análisis retrospectivo de datos genómicos públicos.

Fuente de datos genómicos

Los datos utilizados se extrajeron de la plataforma [cBioPortal for Cancer Genomics](#), una herramienta interactiva que permite explorar mutaciones somáticas, alteraciones *copy-number* (número de copias) y datos de expresión génica en distintos tipos de tumores.⁽⁵⁾

- Cohortes analizadas: tumores metastásicos con perfil genómico completo (UMich, Nature 2017).⁽⁶⁾
- Tipo de datos: mutaciones, frecuencia de alteraciones, coocurrencias y expresión relativa por muestra.



Herramientas analíticas

- Volcano plot: para identificar genes con mayor significación estadística en cuanto a frecuencia de mutación entre grupos alterados vs. no alterados.
- Oncoprint: visualización de mutaciones por muestra individual.
- Gráfico de frecuencias: comparación entre grupos alterados/no alterados por gen.
- Mapa de vía genética: anotación funcional de genes mutados dentro de rutas conocidas de crecimiento celular.

Criterios de selección de genes

Se priorizaron genes que cumplieran al menos uno de los siguientes criterios:

- Alta frecuencia de mutación en tumores metastásicos.
- Rol conocido en rutas de organogénesis embrionaria (basado en la lista OncoKB).⁷
- Participación en procesos relacionados con plasticidad celular, migración, diferenciación o evasión apoptótica.
- Posible conexión filosófica con la hipótesis de reactivación ontogénica tumoral.

Cruce conceptual

Los genes mutados se compararon con una lista curada de genes implicados en organogénesis, compuesta por reguladores de pluripotencia, morfogénesis tisular, señalización y remodelación embrionaria. Esta comparación permitió detectar paralelismos entre procesos de desarrollo y progresión tumoral.

Para los análisis comparativos, se definieron dos grupos de muestras tumorales, en función de la presencia o ausencia de alteraciones genéticas en genes de interés, seleccionados por su relevancia en procesos de progresión tumoral y organogénesis:



- Grupo alterado: incluye las muestras que presentan al menos una alteración (mutación somática, delección o amplificación) en genes índice relevantes como TP53, PIK3CA, KRAS, entre otros. Este grupo representa contextos tumorales con potencial activación de rutas oncogénicas clave.
- Grupo no alterado: incluye muestras que no presentan alteraciones en los genes índice seleccionados. Sirven como referencia interna para evaluar la presencia diferencial de otras mutaciones.

La separación de grupos se realizó mediante las funciones de filtrado y segmentación ofrecidas por cBioPortal, bajo configuración de comparación de frecuencias genéticas (*Mutations vs. No Mutations*).

RESULTADOS

1. Mutaciones significativas en tumores metastásicos

El análisis de datos genómicos de tumores metastásicos revela un conjunto de genes con alteraciones significativamente más frecuentes en el grupo alterado, evidenciado mediante un volcano plot. Genes como TP53, KRAS, PIK3CA, CTNNB1 y BRAF destacan por presentar tanto altos valores de \log^2 ratio como significación estadística elevada. Estos genes están implicados en procesos celulares esenciales como proliferación, señalización y control apoptótico, y también participan en rutas de desarrollo embrionario, lo que sugiere un paralelismo funcional entre progresión tumoral y organogénesis (tabla 1).



Tabla 1 - Genes altamente mutados en metástasis y sus roles embrionarios

Gen	Función en cáncer metastásico	Función en organogénesis embrionaria
TP53	Supresor; su pérdida permite evasión apoptótica	Regula apoptosis y decisiones celulares durante el desarrollo
KRAS	Oncogén activado; favorece proliferación y migración	Participa en morfogénesis tisular
PIK3CA	Activador de crecimiento	Vía PI3K/AKT. Regula migración y supervivencia celular
CTNNB1	Alteración en vía Wnt; pérdida de adhesión	Polaridad celular, diferenciación y arquitectura tisular
BRAF	Activador de vía MAPK; asociado a agresividad	Control de proliferación en fases tempranas

2. Comparación de frecuencia de alteraciones entre grupos

El gráfico de frecuencia comparada muestra cómo ciertos genes -notablemente ZFH4, CSMD1, TTN, OBSCN y RYR2- se alteran con mayor prevalencia en el grupo afectado. Estos genes están relacionados con regulación transcripcional, arquitectura celular y señalización, funciones que también tienen protagonismo durante el desarrollo embrionario.

3. Distribución de mutaciones por muestra

El *oncoprint* generado permite visualizar la recurrencia de alteraciones genéticas en muestras individuales. Genes como NANOG, MYC, HOTAIR, TWIST1 y SNAI1 aparecen como elementos centrales en múltiples muestras; sugieren un núcleo de plasticidad celular que emula estados embrionarios. Además, la coocurrencia de ciertas alteraciones -por ejemplo, MYC junto a SDCBP- apunta hacia posibles sinergias funcionales que contribuyen al fenotipo metastásico (tabla 2).

Tabla 2 - Genes con co-ocurrencia tumoral y función ontogénica

GEN	Co-ocurrencia frecuente	Rol en cáncer	Rol en desarrollo embrionario
MYC	Con SDCBP, NANOG	Proliferación	Expansión de células progenitoras
SOX2	Con HOTAIR, ID1	Reprogramación	Mantenimiento de pluripotencia
HOTAIR	Con TWIST1	Remodelación epigenética	Regulación del linaje tisular
ZFH4	Independiente	Plasticidad transcripcional	Diferenciación neuronal
CSMD1	Independiente	Supresión tumoral	Desarrollo neuroepitelial



4. Activación de rutas de señalización asociadas a crecimiento celular

El análisis funcional de la vía PI3K/AKT/mTOR muestra que genes como PIK3CA, PTEN, AKT1/2/3 y MTOR presentan alteraciones relevantes en las muestras estudiadas. Esta vía, conocida por regular proliferación, metabolismo y supervivencia celular, también juega un rol central durante la organogénesis embrionaria. Su activación aberrante en el contexto tumoral puede representar una forma de “reutilización evolutiva” de mecanismos ancestrales de crecimiento.

5. Discrepancias en frecuencia entre grupos alterados y no alterados

El gráfico de dispersión bidimensional (Fig. 1) permite detectar genes con frecuencias de alteración significativamente mayores en el grupo alterado. Los puntos azules alejados de la diagonal representan genes que podrían cumplir funciones determinantes en la progresión metastásica. Genes como ZFHX4, CSMD1, OBSCN y RYR2 emergen como candidatos con posible doble implicación: en la transformación tumoral y en procesos embrionarios clave.

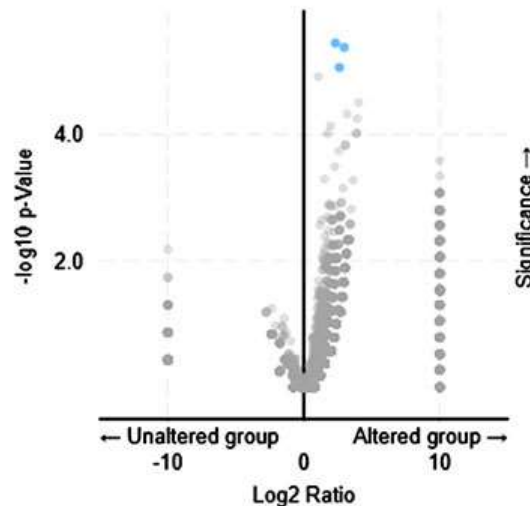


Fig. 1 - Gráfico de distribución bidireccional de genes alterados en los grupos de tumores metastásicos estudiados.



DISCUSIÓN

Los resultados evidencian una convergencia funcional entre genes mutados en tumores metastásicos y rutas clásicas de la organogénesis. Genes como ZFH4, CTNNB1, PIK3CA, CSMD1 y TTN, identificados con alta frecuencia de alteración en los grupos metastásicos, están ampliamente descritos por su participación en procesos como diferenciación celular, migración embrionaria, señalización transcripcional y reorganización estructural del tejido.⁽⁸⁾

Esta convergencia no parece obedecer a una acumulación aleatoria de mutaciones, sino a una posible lógica adaptativa en la que las células tumorales reactivan programas ontogénicos para facilitar su diseminación. Por ejemplo, CTNNB1 es un componente central de la vía Wnt, esencial para la polaridad y diferenciación durante el desarrollo, mientras que sus alteraciones en el cáncer se asocian con pérdida de la adhesión y aumento de invasividad.⁽⁹⁾

La activación de la vía PI3K/AKT/mTOR, evidenciada en el mapa funcional con mutaciones en PIK3CA, PTEN, AKT y MTOR, refuerza esta narrativa biológica. La vía controla el crecimiento, metabolismo, supervivencia y también regula la migración celular durante la embriogénesis.⁽¹⁰⁾ En tumores, su disrupción se asocia con fenotipos agresivos y capacidad de colonizar microambientes distantes.

Además, la coocurrencia de alteraciones en genes reguladores de pluripotencia -como NANOG, SOX2, MYC, TWIST1, HOTAIR y ID1- se presenta de forma recurrente en muestras metastásicas, lo cual sugiere un retorno a estados transcripcionales menos diferenciados, semejantes a los observados durante el desarrollo temprano.⁽¹¹⁾

El presente estudio propone que la metástasis tumoral podría implicar la reactivación de programas ontogénicos ancestrales como estrategia adaptativa. Al analizar datos genómicos de tumores metastásicos, se identificaron mutaciones en genes como TWIST1, NANOG, ZFH4 y CSMD1, todos implicados en procesos embrionarios como pluripotencia, migración celular y transición epitelio-mesénquima (EMT). Esta convergencia funcional sugiere que las células tumorales no solo adquieren propiedades invasivas, sino que reutilizan rutas de desarrollo para reorganizarse estructuralmente en nuevos entornos.



Esta hipótesis encuentra respaldo en estudios recientes. *Shi X* y otros⁽¹²⁾ ofrecieron una visión global sobre los mecanismos de metástasis, destacando el papel de la señalización PI3K/AKT y la plasticidad celular como elementos clave en la progresión tumoral. *Kiri S* y otros,⁽¹³⁾ por su parte, subrayan cómo la epigenética, más allá de las mutaciones, puede dictar el comportamiento metastásico a través de la regulación de superpotenciadores y accesibilidad cromatínica.

Desde una perspectiva del desarrollo, *Balachandran S* y otros⁽¹⁴⁾ enfatizan que genes embrionarios como NANOG, SOX2 y OCT4 se expresan en tumores agresivos; les otorgan capacidad de renovación y resistencia terapéutica. Esta evidencia coincide con las redes de coocurrencia mutacional detectadas en el presente análisis, las cuales revelan núcleos funcionales que podrían equivaler a módulos embrionarios reactivados.

Además, estudios experimentales validan estas conexiones. *Carstens JL* y otros⁽¹⁵⁾ demostraron que la EMT genera inestabilidad genómica y promueve cromotripsis en modelos murinos, establecen así su papel funcional en la evolución metastásica. Asimismo, *den Hollander P* y otros⁽¹⁶⁾ vincularon EMT con adquisición de fenotipo de células madre tumorales, lo que refuerza la idea de una “reprogramación funcional” inspirada en la embriogénesis.

Tarin D⁽¹⁷⁾ en su libro *Understanding cancer*, sintetiza esta perspectiva al proponer que el cáncer es una forma de “reescritura aberrante de procesos evolutivos.” Según el autor, la metástasis refleja una ruptura de la sociedad celular, en la cual las células malignas reutilizan mecanismos de desarrollo para fines patológicos. Esta visión refuerza el carácter narrativo y evolutivo del cáncer, se alinea con la interpretación ofrecida en el presente estudio: una recursividad biológica en que lo destructivo habla en el idioma de lo creativo.

En conjunto, estos hallazgos y perspectivas configuran un marco conceptual que permite reinterpretar la metástasis, no como un colapso estructural, sino como una reorganización celular guiada por la memoria ontogénica. Dicho enfoque abre nuevas vías para explorar terapias dirigidas a rutas embrionarias reactivadas, así como para reflexionar sobre el cáncer como fenómeno biofilosófico.

Los presentes hallazgos respaldan la hipótesis de que la célula tumoral no necesariamente degenera, sino que reinterpreta mecanismos de plasticidad y adaptación propios del desarrollo ontogénico.



Tal reescritura puede considerarse una forma de recursividad biológica, en que el tumor reaprovecha estructuras ancestrales para sobrevivir, migrar y regenerarse.

En conjunto, la metástasis podría comprenderse como una narrativa en la que lo patológico reconfigura lo ontológico, intercala datos genómicos con decisiones adaptativas, que no solo reflejan disrupción, sino también intención molecular -una lógica de persistencia más que de ruptura.

Los datos genómicos analizados muestran que diversos genes altamente mutados en tumores metastásicos, también cumplen funciones clave en la organogénesis embrionaria, lo que sugiere una posible reactivación de programas ontogénicos por parte de las células tumorales. Esta convergencia funcional apunta a que la metástasis no es simplemente disrupción patológica, sino una forma adaptativa de reorganización celular que retoma mecanismos del desarrollo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Cancer Institute. Estadísticas del cáncer [Internet]. EE. UU.: NCI; 2025. [acceso: 25/07/2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/Cancer/naturaleza/estadisticas>
2. Quevedo Lorenzo I, Yáñez Crombet AC, Gaínza González BA, Pérez Sariol I, Sánchez Cardona W. Mortalidad por tumores malignos [Internet]. Multimed. 2024. [acceso: 14/01/2025]; 28: e2849. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1028-48182024000100005
3. Thomas F, De Gregori J, Marusyk A, Dujon AM, Ujvari B, Capp JP, et al. A new perspective on tumor progression: evolution via selection for function [Internet]. *Evol Med Public Health*. 2024;12(1):172-7. DOI: 10.1093/emph/eoae021
4. Huang Y, Hong W, Wei X. The molecular mechanisms and therapeutic strategies of EMT in tumor progression and metastasis [Internet]. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):129. DOI: 10.1186/s13045-022-01347-8



5. Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, Dresdner G, Gross B, Sumer SO, et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal [Internet]. *Sci Signal*. 2013;6(269):1. DOI: 10.1126/scisignal.2004088
6. Robinson DR, Wu YM, Lonigro RJ, Vats P, Cobain E, Everett J, et al. Integrative clinical genomics of metastatic cancer [Internet]. *Nature*. 2017;548(7667):297-303. DOI: 10.1038/nature23306
7. Chakravarty D, Gao J, Phillips SM, Kundra R, Zhang H, Wang J, et al. OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base [Internet]. *JCO Precis Oncol*. 2017;2017:1-16. DOI: 10.1200/PO.17.0001
8. Martínez-Jiménez F, Movasati A, Brunner SR, Nguyen L, Priestley P. Pan-cancer whole-genome comparison of primary and metastatic solid tumours [Internet]. *Nature*. 2023;618(7964):333-41. DOI: 10.1101/2022.06.17.496528
9. Nguyen B, Fong C, Luthra A, Smith SA, DiNatale RG, Nandakumar S, et al. Genomic characterization of metastatic patterns from prospective clinical sequencing of 25 000 patients [Internet]. *Cell*. 2022;185(3):563-75. DOI: 10.1016/j.cell.2022.01.003
10. Ouissam AJ, Hind C, Sami Aziz B, Said A. Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway in pancreatic cancer: rationale and progress [Internet]. *Int J Mol Sci*. 2024;25(10):4562. DOI: 10.1177/17588359241284911
11. Al Delbany D, Ghosh MS, Krivec N, Huyghebaert A, Regin M, Duong MC, et al. De novo cancer mutations frequently associate with recurrent chromosomal abnormalities during long term human pluripotent stem cell cultures [Internet]. *Cells*. 2024;13(16):1395. DOI: 10.3390/cells13161395
12. Shi X, Wang X, Yao W, Shi D, Shao X, Lu Z, et al. Mechanism insights and therapeutic intervention of tumor metastasis: latest developments and perspectives [Internet]. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):192. DOI: 10.1038/s41392-024-01885-2
13. Kiri S, Ryba T. Cancer, metastasis, and the epigenome [Internet]. *Mol Cancer*. 2024;23(1):154. DOI: 10.1186/s12943-024-02069-w



14. Balachandran S, Narendran A. The developmental origins of cancer: a review of the genes expressed in embryonic cells with implications for tumorigenesis [Internet]. *Genes (Basel)*. 2023;14(3):604. DOI: 10.3390/genes14030604
15. Carstens JL, Lovisa S. Epithelial-to-mesenchymal transition drives cancer genomic instability [Internet]. *J Exp Clin Cancer Res*. 2025;44(1):135. DOI: 10.1186/s13046-025-03402-x
16. Den Hollander P, Maddela JJ, Mani SA. Spatial and temporal relationship between Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) and stem cells in cancer [Internet]. *Clin Chem*. 2024;70(1):190-205. DOI: 10.1093/clinchem/hvad197
17. Tarin D. Understanding cancer: the molecular mechanisms, biology, pathology and clinical implications of malignant neoplasia. Cham: Springer Nature; 2013.

Conflictos de interés

Los autores no refieren conflictos de interés.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: *Armando Ernesto Pérez Cala, Edgar Benítez Sánchez.*

Curación de datos: *Armando Ernesto Pérez Cala, Edgar Benítez Sánchez.*

Investigación: *Armando Ernesto Pérez Cala.*

Metodología: *Edgar Benítez Sánchez.*

Administración del proyecto: *Armando Ernesto Pérez Cala.*

Recursos: *Edgar Benítez Sánchez.*

Supervisión: *Armando Ernesto Pérez Cala.*

Validación: *Armando Ernesto Pérez Cala.*

Visualización: *Edgar Benítez Sánchez.*

Redacción – revisión y edición: *Armando Ernesto Pérez Cala.*



Disponibilidad de datos

Archivos Complementarios. Base de datos (Excel): Disponible en:

<https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/libraryFiles/downloadPublic/161>

Gráficos: diferencias entre grupos en la distribución de genes relacionados con la organogénesis normal en tumores metastásicos. Frecuencias comparadas de alteración de genes específicos entre los grupos estudiados. *Oncoprint* de los genes relacionados con morfogénesis alterados en tumores metastásicos. Esquema de las vías genéticas involucradas en procesos de organogénesis normal, activadas en tumores metastásicos. Disponible en:

<https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/libraryFiles/downloadPublic/163>

