

# TRANSICIÓN EPITELIO-MESÉNQUIMA INDUCIDA POR VIRUS

## Epithelial-to-mesenchymal transition induced by virus

Victoria HINCAPIE<sup>1</sup>, Juan Carlos GALLEGO-GÓMEZ<sup>1</sup>\*

<sup>1</sup>Grupo Medicina Molecular y de Translación, Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Cra 51D 62-29, Medellín, Colombia.

\*For correspondence: carlos.gallego@udea.edu.co

Received: 28<sup>th</sup> April 2019, Returned for revision: 19<sup>th</sup> July 2019, Accepted: 12<sup>th</sup> May 2020.

Associate Editor: Jaime Castellanos.

Citation/Citar este artículo como: Hincapie V, Gallego-Gómez JC. Transición epitelio-mesénquima inducida por virus. Acta Biol Colomb. 2021;26(1): 105-115. Doi: <http://dx.doi.org/10.15446/abc.v26n1.79358>

### RESUMEN

La Transición Epitelio-Mesénquima (EMT) es un proceso de dediferenciación altamente conservado en vertebrados. Este ocurre en células epiteliales con la activación progresiva de la pérdida de la polaridad, la adquisición de motilidad individual y la capacidad invasiva a otros tejidos. La EMT es un proceso normal durante el desarrollo; no obstante, en condiciones patológicas está relacionada con la inducción de metástasis, lo cual representa una vía alterna al desarrollo de procesos oncogénicos tempranos. Aunque la EMT es activada principalmente por factores de crecimiento, también se puede desencadenar por infecciones de patógenos intracelulares mediante la activación de rutas moleculares inductoras de este proceso. Por lo tanto, una infección bacteriana o viral pueda generar predisposición al desarrollo de tumores. Nuestro interés está enfocado principalmente en caracterizar la relación virus-hospedero, y en el caso de los virus, varios ya se han descrito como inductores de la EMT. En este artículo de revisión se describen el fenómeno de la plasticidad celular y la ocurrencia detallada del proceso de EMT, los patógenos virales reportados como inductores, los mecanismos moleculares usados para ello y las vías de regulación mediante miRNAs. Por último, se discute cómo esta relación virus-hospedero puede explicar la patogénesis de la enfermedad causada por Dengue virus, favoreciendo la identificación de blancos moleculares para terapia, estrategia conocida como Antivirales dirigidos a blancos celulares o HTA (Host-targeting antivirals).

**Palabras clave:** EMT, microRNAs, patogénesis viral, plasticidad celular, relación virus-hospedero.

### ABSTRACT

Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT) is a highly conserved dedifferentiation process in vertebrates. This process occurs in epithelial cells activating progressive loss of cell polarity, acquisition of individual motility and invasive capacity to other tissues. EMT is a normal process during development process, however, in pathological conditions is related to the induction of metastasis, which represents an alternative path to the development of early oncogenic processes. Although, EMT is mainly activated by growth factors, it can also be triggered by intracellular-pathogen-infections by activating molecular pathways that induce this process. Therefore, a bacterial or viral infection may generate predisposition to the development of tumors. Our interest is mainly focused on characterizing the host-virus relationship, and in the case of viruses, several have already been described as EMT inducers. In this review, phenomenon of cellular plasticity, detailed occurrence of the EMT, viral pathogens reported as inducers, the molecular mechanisms, and the regulatory pathways through miRNAs are described. Finally, we discuss how this host-virus relationship may explain the pathogenesis of the disease caused by Dengue virus, favoring the identification of molecular targets for therapy, a strategy known as Host-Targeting Antivirals (HTA).

**Keywords:** cellular plasticity, EMT, microRNAs, viral pathogenesis, virus-host relationship.

## INTRODUCCIÓN

### Plasticidad celular

Tradicionalmente se ha pensado que los organismos multicelulares se caracterizaban por un destino predeterminado y fijado de diferenciación celular (Bloom, 1937). Incluso los estudios de diferenciación celular se convirtieron en el centro de atención de toda una sociedad que fue creada en 1971 (International Society of Differentiation, 2019). Luego se creó una revista dedicada a tal misión en 1973, pues un campo tan diverso y amplio como la diferenciación celular requería de aproximaciones multidisciplinarias, porque la generalidad de las teorías no estaba aportando guías experimentales para el futuro de la investigación (Stewart, 1973).

Aunque la identidad celular es una característica distintiva de todas las células, históricamente existen evidencias de que, ante una lesión, muchos organismos de distintos *phyla* pueden convertir un tipo celular en otro, lo que se conoce como plasticidad celular (Tata y Rajagopal, 2016). Comentan los autores del anterior trabajo, que desde 1712 Abraham Trembley estudió cómo las hidras regeneraban partes enteras de su organismo y en el proceso había una transición dada por la plasticidad celular, como fue extensamente ilustrado en su libro “Mémoires pour servir à l’histoire d’un genre de polypes d’eau douce, à bras en forme de cornes” disponible en internet (Trembley, 1744).

La diferenciación celular fue estudiada durante más de dos siglos por embriólogos y otros investigadores, pero curiosamente una luz que fue profética para los descubrimientos actuales la constituyó el texto de Konrad Waddington (1957). Antes del descubrimiento de la estructura del DNA Waddington conjeturó, de manera elegante y precisa mediante modelos matemáticos, que la diferenciación celular ocurría como un fenómeno probabilístico, en un paisaje epigenético en el que los destinos celulares eran representados por valles entre picos adaptativos. Los genes en su estrategia (como se titulaba su libro), explicaban una parte del fenómeno, pero el destino celular diferenciado subyacía en fenómenos dinámicos y probabilísticos.

Durante el siglo XX varios hechos confluyeron para que la diferenciación celular dejara de ser un proceso irreversible y, como hipotetizan Kraft y Rubin (2016), la concesión del premio Nobel de Medicina de 2012 por la investigación en células madre dejó explícito que la plasticidad celular era el fenómeno que subyacía a estos importantes descubrimientos. El término plasticidad celular se usó por primera vez en 1985 por Helen Blau *et al.* (1985); ella fue pionera en tales investigaciones, aunque hizo parte durante muchos años del comité de la Sociedad Internacional para la Diferenciación celular (National Academy of Sciences, 2016).

Entre las diversas posibilidades de plasticidad celular, la más interesante es el fenómeno de dediferenciación mediante el cual un linaje establecido puede regresar en su fenotipo diferenciado hacia uno más indiferenciado (Tata y Rajagopal, 2016). Una de tales alternativas la constituye la Transición Epitelio-Mesénquima, o más conocida por sus siglas en inglés como EMT.

La EMT es un proceso altamente conservado en vertebrados, y ambos tejidos, epitelio y mesénquima, se encuentran en casi todos los órganos de dicho grupo taxonómico (Hay, 2005). Consiste en que las células epiteliales cambian su fenotipo, hacia un comportamiento migratorio e invasivo, más característico de células mesenquimatosas (Nieto, 2011). Recientemente, se le considera un programa celular importante, tanto en los procesos normales como en la embriogénesis, la organogénesis y el sellamiento de heridas, como en la progresión tumoral (Barriere *et al.*, 2015). Además, la EMT está involucrada en la inducción de metástasis (Talbot *et al.*, 2012; Barriere *et al.*, 2015) y representa una vía alterna al desarrollo de eventos oncogénicos tempranos.

Hasta ahora se han descrito tres tipos de EMT dependiendo del contexto fisiológico: EMT tipo I, relacionada con embriogénesis y desarrollo de órganos (Barriere *et al.*, 2015); EMT tipo II, asociada a regeneración o reparación de tejidos y fibrosis; y EMT tipo III, concerniente a la progresión de cáncer y propiedades de células madre cancerígenas (Qi *et al.*, 2016). Tanto la EMT como las variantes mencionadas se llevan a cabo con la participación de los mismos genes y vías de señalización (Welch-Reardon *et al.*, 2015), que actúan de modo similar en el tiempo y espacio celular y además constituyen fenómenos conservados evolutivamente. Tal vez por ello, Weinberg considera a la EMT como un “programa celular” (Dongre y Weinberg, 2019).

Tradicionalmente, los virólogos han descrito el efecto citopático como un cortejo de cambios morfológicos producidos por los virus que infectan células animales y que son visibles al microscopio óptico (Luria *et al.*, 1953). La formación de sincitios –fusión de membranas celulares entre varias células– por ejemplo, es un evento característico de virus con envolturas, y sobre todo de los virus RNA, que usan el sistema de endomembranas para hacer sus complejos replicativos (Den Boon y Ahlquist, 2010).

Sin embargo, durante varios decenios no se prestó mucha atención a las células hospederas, mientras ocurría el mencionado efecto citopático. Empezando el milenio nacieron nuevos eventos científicos y revistas como “Cellular Microbiology”, que claramente estaban mostrando un interés renovado por lo que les sucede a las células bajo un evento de infección viral.

En ese orden de ideas, al ser invasores intracelulares los virus subvierten numerosos mecanismos de la fisiología, por lo cual no resulta extraño que sean inductores de la EMT. Podría haber sido uno de los hallazgos tradicionales del efecto citopático, que no estaba categorizado como EMT,

sino como “alargamiento celular, o elongación celular”. Se tienen diversos miembros que han sido descritos como inductores de la EMT, los cuáles se mencionarán más adelante.

A continuación, profundizaremos en los detalles más importantes para el entendimiento de esta relación virus-hospedero. Para ello, se realizó una búsqueda y selección sistemática de la información en bases de datos especializadas, en las que se rastrearon las publicaciones base, las más claves y relevantes, además de lo último reportado por los expertos de cada subtema. Este artículo de revisión recorre el proceso de EMT inducida por virus, desde lo fenotípico a lo molecular, para finalmente aclarar el panorama actual como base para nuevas estrategias de prevención y control de enfermedades infecciosas.

## TEJIDO EPITELIAL Y MESENQUIMATOSO

### Algunas consideraciones evolutivas, estructurales y funcionales

Los deuterostomados, miembros de los cordados, están compuestos de tres tipos de tejidos (ectodermo, mesodermo y endodermo). Sin embargo, la aparición de células mesenquimatosas con la habilidad de invadir la matriz extracelular (EM) podría haber sido la novedad evolutiva que permitió producir formas corporales altamente complejas en el *subphylum Vertebrata* (Hay, 1995). Es importante recordar que las células mesenquimales derivadas del mesodermo son necesarias para generar los endoesqueletos (cartílago y hueso) en los vertebrados, que ofrecen un patrón interno más intrincado y mayores tamaños corporales, que los propiciados por exoesqueletos como en artrópodos (Hay, 1995).

El tejido epitelial está caracterizado por células estrechamente unidas a sus vecinas y poca matriz extracelular entre ellas (Kardong, 2011). Aunque existen diversos tipos de tejido epitelial (Junqueira y Carneiro, 2015), aquí nos centraremos en un tipo especial que está construido de células polarizadas, como las del epitelio bronquial o el intestinal. Esta clase de epitelio posee una arquitectura supracelular organizada (Hay, 2005), ya que todos sus orgánulos se encuentran dispuestos siguiendo un fenotipo polarizado en sentido apico-basal (Hay, 1995). Este fenotipo epitelial no solo responde a la disposición de orgánulos, sino también a la de proteínas de adherencia distribuidas en la membrana plasmática; en la parte basal, las células están unidas a la matriz extracelular mediante integrinas asociadas a filamentos intermedios; baso-lateral y lateralmente, poseen uniones adherentes (E-cadherina), además de uniones estrechas y desmosomas; y en la parte apical se caracterizan por poseer prolongaciones de filamentos de actina (Rodríguez-Boulan y Nelson, 1989). Además de ser una característica estructural, la polarización

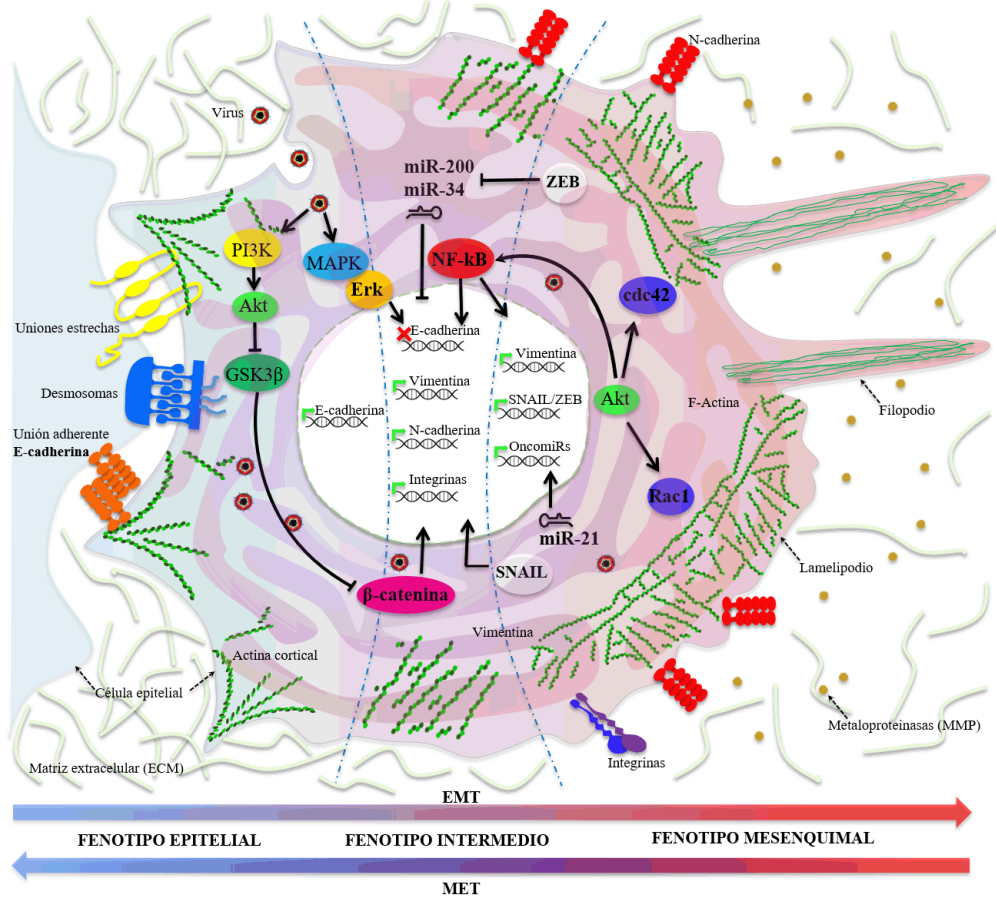
está configurada funcionalmente porque el transporte de proteínas sucede de una manera vectorial, en sentido basal hacia el apical (Gumbiner, 1990). No obstante, se ha descubierto que la versatilidad de las células epiteliales polarizadas en su tráfico de proteínas es mucho mayor (Rodríguez-Boulan *et al.*, 2005). Las células polarizadas así dispuestas eventualmente pueden migrar mediante un proceso coordinado, conocido como migración colectiva (Wong *et al.*, 2014; Mayor y Etienne, 2016), regulada principalmente por E-cadherina (Shih y Yamada, 2012).

Por el contrario, el tejido mesenquimatoso posee baja expresión de las proteínas de unión y de citoesqueleto; este tejido se caracteriza por expresar N-cadherina, filamentos intermedios de vimentina y otros marcadores mesenquimatosos. Las células mesenquimatosas poseen una polaridad antero-posterior, caracterizada por un borde que avanza o lamelipodio, que lidera el proceso de migración individual (Lamouille *et al.*, 2014), lo cual les permite a las células embebidas en la matriz extracelular migrar rápidamente (Talbot *et al.*, 2012; Qi *et al.*, 2016).

## TRANSICIÓN EPITELIO-MESÉNQUIMA (EMT)

La EMT se inicia con la represión de la expresión de las proteínas de unión célula-célula y célula-matriz extracelular (principalmente E-cadherina). Le sigue la reorganización del citoesqueleto de actina, la expresión de marcadores mesenquimatosos, como las proteínas de adhesión, N-cadherina y  $\beta$ -catenina, y la sobreexpresión de filamentos intermedios de vimentina. Finalmente, las células adquieren la polaridad antero-posterior de células mesenquimatosas caracterizada por la formación de lamelipodios y la secreción de metaloproteinasas (MMP). Estas últimas se encargan de degradar la matriz extracelular de la membrana basal en la cual se encuentra embebido el tejido (Lamouille *et al.*, 2014) (Figs. 1 y 2a-b), lo que favorece la motilidad (Gonzalez y Medici, 2014; Qi *et al.*, 2016) y la resistencia a la apoptosis (Qi *et al.*, 2016), característica de los carcinomas malignos, los cuales son los tumores más invasivos (Nieto, 2017).

Se ha descrito también el proceso contrario, llamado Transición Mesénquima-Epitelio (MET, Lamouille *et al.*, 2014) (Fig. 1), involucrado en la EMT tipo I, ya que durante el desarrollo embrionario ocurren rondas consecutivas de EMT y MET. El proceso de la MET, por ejemplo, es indispensable para que las células tumorales vuelvan al fenotipo epitelial y favorezcan la colonización de tejidos distantes y la promoción de la metástasis (Nieto, 2011). Este proceso de transición demuestra ser tan versátil que, adicionalmente, puede desarrollarse también en células endoteliales, proceso conocido como Transición Endotelio-Mesénquima (EnMT), en el cual las células conservan uniones intercelulares y migran como una “procesión” de células (Welch-Reardon *et al.*, 2015).



**Figura 1.** Transición Epitelio-Mesénquima (EMT) y mecanismos moleculares de activación en un evento de infección viral. La punta de la flecha indica activación y la punta en barra indica represión. La equis roja indica represión de la transcripción y las flechas verdes indican activación de la transcripción.

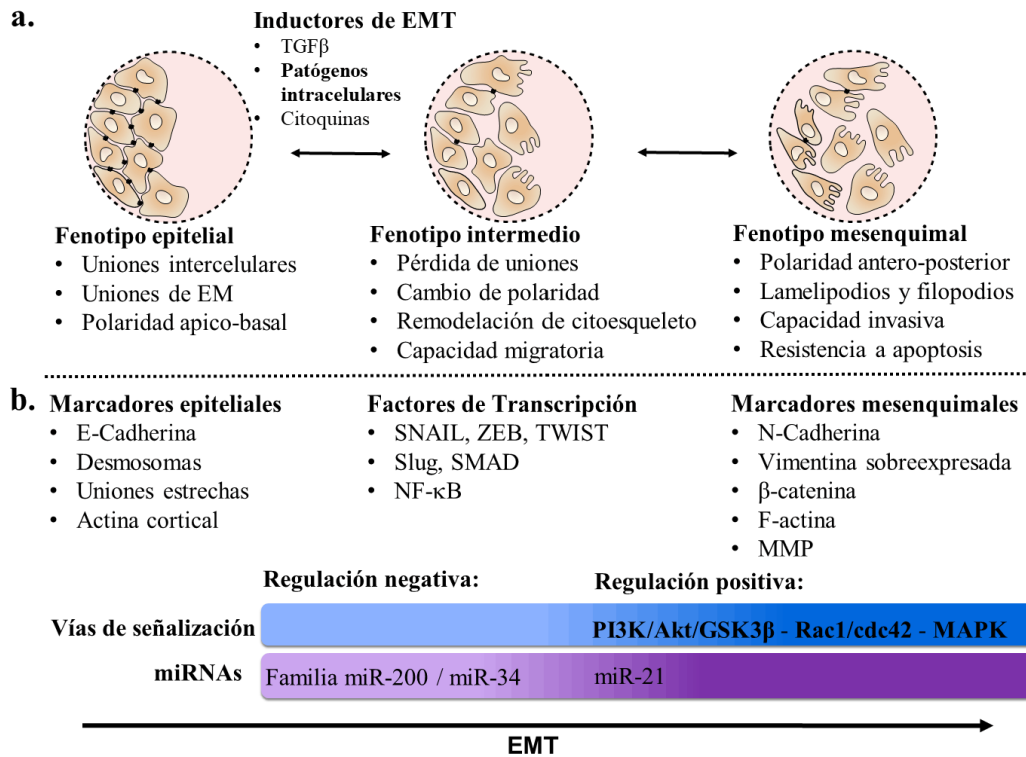
### Mecanismos moleculares inductores de la EMT

La EMT puede ser activada por distintos estímulos, pero en general es el resultado de la señalización inducida por factores de crecimiento. Entre sus principales inductores, el más reportado es el  $TGF\beta$  (Transforming Growth Factor beta), el cual activa rutas como las quinasas PI3K (Phosphoinositide 3-kinase) y Akt (por timoma espontáneo en una cepa de ratones llamada AKR, también llamada PKB, Protein Kinase B), y MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase). Las MAPK están asociadas al efector Erk (Extracellular signal-Regulated Kinase) (Gonzalez y Medici, 2014), median procesos de proliferación, diferenciación y migración, y promueven la activación de SNAIL/Slug (Talbot *et al.*, 2012; Gonzalez y Medici, 2014). SNAIL es un factor de transcripción, fuerte represor de la transcripción del gen de E-cadherina.

En cuanto a los factores de transcripción más importantes se encuentran: SNAIL, ZEB (Zinc finger E-box-binding homeobox), TWIST y NF-kB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), además de Slug y SMAD. El  $TGF\beta$  (Moustakas y Heldin, 2014; Wang *et al.*, 2014)

media también la activación de SMAD2/3 (Lamouille *et al.*, 2012; Talbot *et al.*, 2012) y el factor de transcripción NF-kB es inductor de marcadores mesenquimatosos (Moustakas y Heldin, 2014). Adicionalmente, la activación de receptores Tirocina/Quinasa (RTK) por parte de factores de crecimiento, puede también inducir las rutas MAPK (Lamouille *et al.*, 2014) y PI3K/Akt y la ruta de Src quinasas/ABL (virus del sarcoma de Rous), que promueve la motilidad celular (Lamouille *et al.*, 2014; Álvarez-Díaz *et al.*, 2019).

Por otro lado, los estímulos de la matriz extracelular también pueden activar integrinas que ayudan a mediar la vía del PI3K/Akt y la expresión de MMPs (Matrix Metalloproteinasas) (Lamouille *et al.*, 2014) lo que promueve el crecimiento, la proliferación y la motilidad. Se ha encontrado también que la inhibición de RhoA (Ras Homology Family), y con ello de las fibras de tensión, simultáneamente activa a dos RhoGTPasas, Cdc42 y Rac1, que generan proyecciones celulares como lamelipodios y filopodios (Cuartas-López *et al.*, 2018) (Fig. 1) y facilitan la migración y la invasión. Otros estímulos como la inflamación crónica mediante acción constante de citoquinas, puede



**Figura 2. a.** Transición fenotípica y estructural de la EMT. **b.** Actores moleculares más relevantes y su rol en la EMT. Compilación de los eventos fenotípicos y estructurales más característicos durante la EMT, identificación de los marcadores moleculares de cada fenotipo, factores de transcripción más relevantes y rol de los actores moleculares encargados de regular el proceso, positiva o negativamente.

activar la ruta de STAT3 (Signal transducers and activators of transcription), inductora de SNAIL.

Adicionalmente, se conocen otras vías activadas mediante receptores acoplados a proteínas G (GPCR) (Shi *et al.*, 2012) que promueven la progresión de la EMT. Entre ellas se encuentran la señalización activada por Hedgehog (Hh), que actúa como un morfógeno (Talbot *et al.*, 2012) mediado por TGF- $\beta$ , y el oncogen Ras (Chen *et al.*, 2011) que activa la Wnt/ $\beta$ -catenina (Talbot *et al.*, 2012; Gonzalez y Medici, 2014). Por otro lado, la deslocalización de la  $\beta$ -catenina de las uniones intercelulares permite su translocación al núcleo para la inducción de la EMT, por medio de su interacción directa con el factor de transcripción LEF1 (lymphoid enhancer factor 1) (Lamouille *et al.*, 2014).

Por último, la ruta de Notch (Talbot *et al.*, 2012) también media la activación del NF- $\kappa$ B y promueven la expresión de SNAIL, que reprime los genes de E-cadherina, la sobreexpresión de genes de vimentina y la activación de la transcripción de MMPs (Fig. 1). Además, las condiciones de hipoxia también pueden activar el factor inducible de hipoxia (HIF1 $\beta$ ), que está implicada en la progresión de la EMT (Nieto, 2011; Talbot *et al.*, 2012). En las Figs. 1 y 2a-b, se puede observar una visión general y resumida de los principales actores moleculares implicados y su participación en la activación de la EMT.

Por otro lado, con respecto al proceso de la EnMT, entre sus marcadores están la señalización de TGF $\beta$  y Notch,

ambos reguladores de angiogénesis bien descritos hasta ahora (Hall y Ran, 2010). Otra ruta es la señalización del factor de crecimiento fibroblástico (FGF), la cual se encuentra entre EnMT y angiogénesis (Dorey y Amaya, 2010; Welch-Reardon *et al.*, 2015). Todas las rutas anteriormente mencionadas ocurren en EMT y EndMT y convergen para finalmente afectar la integridad epitelial o endotelial (Hofman y Vouret-Craviari, 2012), lo que atenúa la respuesta inmune y supera los mecanismos del organismo para combatir el cáncer (Nieto, 2011) e incluso a otro tipo de patologías como las infecciones, ya que estas mismas rutas son activadas tras una infección por patógenos (Hofman y Vouret-Craviari, 2012).

### Mecanismos de regulación de la EMT: miRNAs

Para la EMT se han descrito otros niveles de modulación que incluyen las regulaciones epigenética y post-transcripcional (Nieto, 2011). Entre los mecanismos de regulación post-transcripcional, se encuentra la acción de los microRNAs (miRNAs), que ya han sido muy bien descritos en la EMT (Nieto *et al.*, 2016; Cursons *et al.*, 2018).

Los miRNAs son estructuras de aproximadamente 22 nucleótidos conocidos como reguladores postranscripcionales, ya que se asocian a proteínas argonautas (AGO) y forman un complejo de silenciamiento de RNA interferencia (RISC), el

cual degrada o evita la traducción del mRNA blanco. Están involucrados en muchos procesos fisiológicos de la célula, como la división celular, la diferenciación, la apoptosis e incluso el desarrollo (Karim *et al.*, 2016). Los miRNAs proveen una retroalimentación en la regulación de la EMT inducida por factores de crecimiento (Qin *et al.*, 2016) y tanto miRNAs virales como celulares pueden mediar el potenciamiento o represión, respectivamente, del ciclo infeccioso del virus, lo cual los hace actores importantes a evaluar (Cullen, 2009; Tang *et al.*, 2018).

Las familias de miRNAs reguladores de la EMT incluyen miR-200, miR-203 y miR-183, las cuales se han involucrado en la represión de la EMT al actuar sobre SNAIL1/2, Notch, ZEB1/2 y E-cadherina, entre otros (Hao *et al.*, 2014). Las familias de los miR-200 (miR-200a/b/c) y de miR-34 (Dong *et al.*, 2016) se han involucrado fuertemente en la represión de los procesos cancerígenos. Se han encontrado en distintos tipos de cáncer reprimiendo el factor de transcripción ZEB2, a SMAD y al TGF $\beta$  (Hao *et al.*, 2014; Zaravinos, 2015). Así mismo, la activación de ZEB2 reprime la actividad de los miR-200 (Bullock *et al.*, 2012). En el caso de miR-203, este reprime principalmente la proteína SNAIL1; de manera opuesta, se ha observado que la expresión de miR-203 es reprimida por SNAIL1 en células de cáncer de pulmón (Hao *et al.*, 2014). Estos reguladores son positivos en la transcripción de E-cadherina y de inhibidores de la expresión de vimentina, lo cual reprime la EMT (Figs. 1 y 2b).

Por otro lado, en el panorama de las infecciones virales se han descrito miRNAs celulares sobre-expresados e implicados en vías moleculares relacionadas con la EMT. Este es el caso del miR-21-5p, el cual es también un oncomiR bien estudiado (Wang *et al.*, 2011; Leidinger *et al.*, 2014), regulador clave de procesos oncogénicos (Selcuklu *et al.*, 2009) que, en respuesta a la infección por Coxsackievirus B3, rompe las uniones cadherina-catenina y desmosomas y altera la unión célula-célula (Ye *et al.*, 2014). También se ha descrito que contribuye a la EMT inducida por CDK5 (Cyclin dependent kinase) y TGF- $\beta$ 1 (Wang *et al.*, 2014; Ren *et al.*, 2015) y promueve la diferenciación, la migración y la invasión (Qin *et al.*, 2016).

Los miR-146a y miR-146a-5p comparten la misma región semilla y se inducen en respuesta a una variedad de citoquinas y componentes microbianos. Se han encontrado en mujeres como partícipes de la sub-regulación de la expresión de BRCA1 (gen regulador de la proliferación celular) promoviendo la progresión del cáncer de seno (García *et al.*, 2011).

Se sabe que los miR-146a/b y miR-21 son inducidos por pre-miRNAs expresados por el EBV (Epstein Barr Virus) durante su infección (Skalsky *et al.*, 2012). Además, el miR-484 se ha encontrado significativa y diferencialmente expresado en suero de pacientes con cáncer de seno en estado temprano, en comparación con pacientes sanos (Hu *et al.*, 2012; Zearo *et al.*, 2014); también se ha asociado a

quimiorresistencia y modulación de angiogénesis (Vecchione *et al.*, 2013).

Coincidentalmente, en un trabajo previo de nuestro grupo, se encontró que entre las estructuras similares a microRNAs predichas por biología computacional, el blanco celular con mayor puntaje y que además era único entre los ocho miRNAs del genoma del Dengue Virus (DENV) (Ospina-Bedoya *et al.*, 2014), fue el receptor 2 de aquel ligando (FGFR2). Mediante el enriquecimiento de ontología de genes, se mostró además que podría explicar el fenotipo celular alterado en las infecciones virales.

## PATÓGENOS VIRALES INDUCTORES DE LA EMT Y PATOGÉNESIS VIRAL

La infección por patógenos extra e intracelulares puede desencadenar las vías de señalización anteriormente mencionadas que convergen en la inducción de la EMT. Tanto factores de crecimiento extracelulares, como patógenos que son invasores intracelulares, comparten la activación de las mismas vías, siendo lógico que ciertos patógenos pueden ser inductores de la EMT (Thomas y Banks, 2018). Como refuerzo a esta idea, es bastante relevante el hecho de que exista una predisposición a los procesos fisiológicos relacionados con la EMT tras una infección bacteriana (Clarke *et al.*, 2011) o viral (Hofman y Vouret-Craviari, 2012; Chen *et al.*, 2016).

Se considera que los patógenos invasores usan el proceso de la EMT para facilitar su llegada o entrada (Clarke *et al.*, 2011) a través de los epitelios e iniciar la infección. En los virus, como se mencionó al inicio, se han descrito algunos como inductores de la EMT. El virus Epstein-Barr ó Herpesvirus Humano 4 (de Oliveira *et al.*, 2016), que además de células del sistema inmune también infecta epitelios, se ha reportado como promotor de carcinomas al activar a NF- $\beta$ B y Erk1/2 (Lin *et al.*, 2018) e inducir la EMT vía Akt/Erk y Syk/Src (Park *et al.*, 2014). El virus del sarcoma de Kaposi o Herpesvirus Humano 8 (Gaur *et al.*, 2019) puede promover la invasión al activar las MMPs, la angiogénesis (He *et al.*, 2012) y la EMT, activando la señalización de Notch (Gasperini *et al.*, 2012). Los virus de la Hepatitis B (HBV) y C (HCV) (Chargui *et al.*, 2011; Hu *et al.*, 2017) pueden inducir enfermedades crónicas que promueven el desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma (Bose *et al.*, 2012). Se ha descrito que la proteína core del HCV interactúa con varias proteínas celulares en la inducción de la EMT (Tiwari *et al.*, 2015), al igual que la proteína HBx (Hepatitis B-X Protein) del HBV (Ahodantín *et al.*, 2019; Rawal *et al.*, 2019). También se conoce que el Virus Ébola modula la señalización del TGF y de los marcadores mesenquimatosos en hepatocitos (Kindrachuk *et al.*, 2014), entre otros (Xia *et al.* 2017). En el caso del virus del papilloma humano (VPH), aunque está fuertemente involucrado en la activación de cáncer uterino, aún no se ha reportado como un inductor de la EMT.

Estos hallazgos evidencian que las infecciones virales no sólo activan las mismas vías involucradas en la EMT (Fig. 1), sino que son capaces de predisponer al organismo a desarrollar metástasis. En el caso del DENV, aunque aún no se ha demostrado que sea inductor de la EMT, existe evidencia que parece insinuarlo (Jhan *et al.*, 2017); la patogénesis de la enfermedad que causa está relacionada con la pérdida de permeabilidad vascular y la extravasación de plasma, lo que da indicios de que el DENV podría proponerse próximamente como inductor de la EMT.

En nuestro grupo de investigación hemos descubierto que la infección con DENV en células endoteliales produce un remodelamiento microvascular, lo cual se hizo mediante un abordaje de genómica no codificante (para extraer y cuantificar microRNAs), además de cuantificar citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento en el sobrenadante de cultivos celulares (Álvarez-Díaz *et al.*, 2019). En este caso, podríamos postular que el DENV induce una EnMT (Endothelial-to-Mesenchymal Transition) porque el tipo celular que está bajo estudio proviene de líneas celulares de microvasculatura humana (HMEC-1) (ATCC, 2019).

De otra parte, está ampliamente demostrado que las cascadas de señalización con supervivencia celular están implicadas en la EMT (Tiwari *et al.*, 2012). Así que no resultaría extraño que el DENV induzca tal tipo de señalización como un preámbulo a su efecto sobre la plasticidad celular. Hemos demostrado que DENV usa las señalizaciones PI3K y Akt para establecer y consolidar su ciclo replicativo (Cuartas-López *et al.*, 2018). Además, tal señalización conduce a una activación de RhoGTPasas que, corriente abajo mediante sus efectores, son las responsables de la remodelación del citoesqueleto de actina. Tal fenómeno podría considerarse como uno de los estados de la plasticidad que aún queda por demostrar. Adicionalmente, nuestro grupo encontró recientemente que CDK5 potencialmente participa en la consolidación de la infección por DENV (Roa-Linares y Gallego-gómez, 2019), el cual es uno de los actores moleculares activadores de EMT mencionados anteriormente. Evidencias claras de la estrecha relación entre la infección por DENV y la activación de EMT.

## CONCLUSIÓN

Desmantelar poco a poco las múltiples interacciones entre virus y hospederos contribuirá a mejorar nuestro entendimiento de la biología celular de la infección viral, así como en la propia biología del virus dengue en este caso. Este nuevo conocimiento permite además, afrontar los retos que aún existen en el control de enfermedades causadas por virus, así como epidemias y emergencias virales. En el caso particular del DENV, estos hallazgos poseen una pertinencia social muy alta en nuestro país debido a la patogénesis de la enfermedad que causa, la cual puede llegar a ser letal, lo que

ya ha sido descrito por la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2009). Las perspectivas del panorama actual van encaminadas a fortalecer la estrategia de Antivirales dirigidos a blancos celulares o HTA (Host-targeting antivirals) (Sayce *et al.*, 2010) que, de la mano con las tecnologías para imagenología de células vivas actualmente desarrolladas, representan una herramienta clave con gran potencial en la evaluación de posibles agentes terapéuticos.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se realizó en el marco del proyecto “DENGUE: Disfunción Endotelial - Nuevo giro que urge en el enfoque fisiopatológico para entender la enfermedad” financiado por Colciencias código 111584466951, y el proyecto Sostenibilidad CODI 2018-19 concedido por la Universidad de Antioquia. Agradecemos a Camilo Eduardo Hernández-Cuellar por su respaldo en el diseño de las figuras.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

- Ahodantin J, Lekbaby B, Bou Nader M, Soussan P, Kremsdorf D. Hepatitis B virus X protein enhances the development of liver fibrosis and the expression of genes associated with epithelial-mesenchymal transitions and tumor progenitor cells. *Carcinogenesis*. 2019; 41(3):358–367. Doi: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgz109>
- Álvarez-Díaz DA, Gutiérrez-Díaz AA, Orozco-García E, Puerta-González A, Bermúdez-Santana CI, Gallego-Gómez JC. Dengue virus potentially promotes migratory responses on endothelial cells by enhancing pro-migratory soluble factors and miRNAs. *Virus Res*. 2019;259:68–76. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2018.10.018>
- ATCC. American Type Culture Collection: The Global Bioresource Center. ATCC. 1925. Disponible en: [www.atcc.org/Products/All/CRL-3243.aspx](http://www.atcc.org/Products/All/CRL-3243.aspx). Citado: 10 Abr 2018.
- Barriere G, Fici P, Gallerani G, Fabbri F, Rigaud M. Epithelial Mesenchymal Transition: A double-edged sword. *Clin Transl Med*. 2015;4(14):1–6. Doi: <https://doi.org/10.1186/s40169-015-0055-4>
- Blau HM, Pavlath GK, Hardeman EC, Chiu CP, Silberstein L, Webster SG, *et al.* Plasticity of the differentiated state. *Science*. 1985;230:758–766. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.2414846>



- Bloom W. Cellular differentiation and tissue culture. *Physiol Rev.* 1937;(149),589-617. Doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.1937.17.4.589>
- Bose SK, Meyer K, Di Bisceglie AM, Ray RB, Ray R. Hepatitis C virus induces epithelial-mesenchymal transition in primary human hepatocytes. *J Virol.* 2012;86(24):13621-13628. Doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.02016-12>
- Bullock MD, Sayan AE, Packham GK, Mirnezami AH. MicroRNAs: Critical regulators of epithelial to mesenchymal (EMT) and mesenchymal to epithelial transition (MET) in cancer progression. *Biol Cell.* 2012;104(1):3-12. Doi: <https://doi.org/10.1111/boc.201100115>
- Chargui A, Sanda M, Brest P, Hofman P, Vouret-Craviari V. Epithelial to mesenchymal transition in microbial pathogenesis. En: Hamilton G, editor. *Cytokeratins Tools in Oncology*. Niza, Francia: IntechOpen; 2011. p. 35-54. Doi: <https://doi.org/10.5772/34135>
- Chen X, Bode AM, Dong Z, Cao Y. The epithelial-mesenchymal transition (EMT) is regulated by oncoviruses in cancer. *FASEB Journal.* 2016;30(9):3001-3010. Doi: <https://doi.org/10.1096/fj.201600388R>
- Chen YS, Mathias RA, Mathivanan S, Kapp EA, Moritz RL, Zhu HJ, *et al.* Proteomics profiling of madin-darby canine kidney plasma membranes reveals Wnt-5a involvement during oncogenic H-Ras/TGF $\beta$ -mediated epithelial-mesenchymal transition. *Mol Cell Proteomics.* 2011;10:1-15. Doi: <https://doi.org/10.1074/mcp.M110.001131>
- Clarke TB, Francella N, Huegel A, Weiser JN. Invasive bacterial pathogens exploit TLR-mediated downregulation of tight junction components to facilitate translocation across the epithelium. *Cell Host Microbe.* 2011;9(5) 404-414. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.04.012>
- Cuartas-López AM, Hernández-Cuellar CE, Gallego-Gómez JC. Disentangling the role of PI3K/Akt, Rho GTPase and the actin cytoskeleton on dengue virus infection. *Virus Res.* 2018;256:153-165. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2018.08.013>
- Cullen BR. Viral and cellular messenger RNA targets of viral microRNAs. *Nature.* 2009;457(7228):421-425. Doi: <https://doi.org/10.1038/nature07757>
- Cursons J, Pillman KA, Scheer KG, Gregory PA, Foroutan M, Hediye-Zadeh S, *et al.* Combinatorial targeting by microRNAs co-ordinates post-transcriptional control of EMT. *Cell Systems.* 2018;7(1): 77-91. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cels.2018.05.019>
- de Oliveira DE, Müller-Coan BG, Pagano JS. Viral carcinogenesis beyond malignant transformation: EBV in the progression of human cancers. *Trends Microbiol.* 2016;24(8):649-664. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.008>
- Den Boon JA, Ahlquist P. Organelle-like membrane compartmentalization of positive-strand RNA virus replication factories. *Annu Rev Microbiol.* 2010;64:241-256. Doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.112408.134012>
- Dong P, Xiong Y, Watari H, Hanley SJ, Konno Y, Ihira K, *et al.* miR-137 and miR-34a directly target SNAIL and inhibit EMT, invasion and sphere-forming ability of ovarian cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016;35(1):1-9. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13046-016-0415-y>
- Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20(2):69-84. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0080-4>
- Dorey K, Amaya E. FGF signalling: Diverse roles during early vertebrate embryogenesis. *Development.* 2010;137(22):3731-3742. Doi: <https://doi.org/10.1242/dev.037689>
- Garcia AI, Buisson M, Bertrand P, Rimokh R, Rouleau E, Lopez BS, *et al.* Down-regulation of BRCA1 expression by miR-146a and miR-146b-5p in triple negative sporadic breast cancers. *EMBO Mol Med.* 2011;3(5):279-290. Doi: <https://doi.org/10.1002/emmm.201100136>
- Gasparini P, Espigol-Frigole G, McCormick PJ, Salvucci O, Maric D, Uldrick TS, *et al.* Kaposi sarcoma herpesvirus promotes endothelial-to-mesenchymal transition through notch-dependent signaling. *Cancer Res.* 2012;72(5):1157-1169. Doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472>
- Gaur N, Tikla T, Kaul R. Kaposi sarcoma-associated herpes virus (KSHV) latent protein LANA modulates cellular genes associated with epithelial-to-mesenchymal transition. *Arch Virol.* 2019;164(1):91-104. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00705-018-4060-y>
- Gonzalez DM, Medici D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition. *Sci Signal.* 2014;7(344):1-17. Doi: <https://doi.org/10.1126/scisignal.2005189>
- Gumbiner B. Generation and maintenance of epithelial cell polarity. *Curr Opin Cell Biol.* 1990;2(5):881-887. Doi: [https://doi.org/10.1016/0955-0674\(90\)90087-U](https://doi.org/10.1016/0955-0674(90)90087-U)
- Hall K, Ran S. Regulation of tumor angiogenesis by the local environment. *Front Biosci.* 2010;15:195-212. Doi: <https://doi.org/10.2741/3615>
- Hao J, Zhang Y, Deng M, Ye R, Zhao S, Wang Y, *et al.* MicroRNA control of epithelial-mesenchymal transition in cancer stem cells. *Int J Cancer.* 2014;135(5):1019-1027. Doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.28761>
- Hay ED. An overview of epithelia-mesenchymal transformation. *Acta Anat (Basel).* 1995;154(1):8-20. Doi: <https://doi.org/10.1159/000147748>
- Hay ED. EMT Concept and Examples from the Vertebrate Embryo. En: Savagner P, editor. *Rise and Fall of Epithelial Phenotype: Concepts of epithelial-mesenchymal transition*. New York: Plenum Publishers; 2005. 11 p.
- He M, Zhang W, Bakken T, Schutten M, Toth Z, Jung JU, *et al.* Cancer angiogenesis induced by Kaposi Sarcoma-associated herpesvirus is mediated by EZH2. *Cancer Res.* 2012;72(14):3582-92. Doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-2876>



- Hofman P, Vouret-Craviari V. Microbes-induced EMT at the crossroad of inflammation and cancer. *Gut Microbes*. 2012;3(3):176-185. Doi:<https://doi.org/10.4161/gmic.20288>
- Hu B, Xie S, Hu Y, Chen W, Chen X, Zheng Y, *et al.* Hepatitis C virus NS4B protein induces epithelial-mesenchymal transition by upregulation of SNAIL. *Virology*. 2017;14(1):1-9. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0737-1>
- Hu Z, Dong J, Wang LE, Ma H, Liu J, Zhao Y *et al.* Serum microRNA profiling and breast cancer risk: the use of miR-484/191 as endogenous controls. *Carcinogenesis*. 2012;33(4):828-834. Doi: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs030>
- International Society of Differentiation. 2019. Disponible en: [www.isdifferentiation.org/?page\\_id=10#history](http://www.isdifferentiation.org/?page_id=10#history). Citado: 18 Abr 2019.
- Jhan MK, Tsai TT, Chen CL, Tsai CC, Cheng YL, Lee YC, *et al.* Dengue virus infection increases microglial cell migration. *Sci Rep*. 2017;7(1): 1-11. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00182-z>
- Junqueira LC, Carneiro J. *Histología básica: texto y atlas*. 12 ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana S.A.; 2015. 556 p.
- Kardong KV. Life History. En: *Vertebrates: Comparative Anatomy, Function, Evolution* 6 ed. Washington: McGraw Hill; 2011. p. 161-211.
- Karim SM, Liu L, Le TD, Li J. Identification of miRNA-mRNA regulatory modules by exploring collective group relationships. *BMC Genomics*. 2016;17(1):72-84. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12864-015-2300-z>
- Kindrachuk J, Wahl-Jensen V, Safronetz D, Trost B, Hoenen T, Arsenault R, *et al.* Ebola virus modulates transforming growth factor b signaling and cellular markers of mesenchyme-like transition in hepatocytes. *J Virol*. 2014;88:9877-92. Doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.01410-14>
- Kraft A, Rubin BP. Changing cells: An analysis of the concept of plasticity in the context of cellular differentiation. *BioSocieties*. 2016;11(4):497-525. Doi: <https://doi.org/10.1057/s41292-016-0027-y>
- Lamouille S, Connolly E, Smyth JW, Akhurst RJ, Derynck R. TGF $\beta$ -induced activation of mTOR complex 2 drives epithelial-mesenchymal transition and cell invasion. *J Cell Sci*. 2012;125:1259-1273. Doi: <https://doi.org/10.1242/jcs.095299>
- Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(3):178-196. Doi:<https://doi.org/10.1038/nrm3758>
- Leidinger P, Backes C, Dahmke IN, Galata V, Huwer H, Stehle I, *et al.* What makes a blood cell based miRNA expression pattern disease specific? A miRNome analysis of blood cell subsets in lung cancer patients and healthy controls. *Oncotarget*. 2014;5:9484-9497. Doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2419>
- Lin C, Zong J, Lin W, Wang M, Xu Y, Zhou R, *et al.* EBV-miR-BART8-3p induces epithelial-mesenchymal transition and promotes metastasis of nasopharyngeal carcinoma cells through activating NF- $\kappa$ B and Erk1/2 pathways. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018; 37(1): 283. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0953-6>
- Luria SE, Darnell JE, Baltimore D, Campbell A. *General virology*. New York: Wiley; 1953. 578 p.
- Mayor R, Etienne-Manneville S. The front and rear of collective cell migration. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;17(2):97-109. Doi: <https://doi.org/10.1038/nrm.2015.14>
- Moustakas A, Heldin P. TGF $\beta$  and matrix-regulated epithelial to mesenchymal transition. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840(8):2621-2634. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.02.004>
- National Academy of Sciences. 2016. Disponible en: [www.nasonline.org/member-directory/members/3000435.html](http://www.nasonline.org/member-directory/members/3000435.html). Citado: 18 Abr 2019.
- Nieto MA. The Ins and Outs of the Epithelial to Mesenchymal Transition in Health and Disease. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2011;27:347-376. Doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-092910-154036>
- Nieto MA. Context-specific roles of EMT programmes in cancer cell dissemination. *Nat Cell Biol*. 2017;19(5):416-418. Doi: <https://doi.org/10.1038/ncb3520>
- Nieto MA, Huang RY, Jackson RA, Thiery JP. EMT: 2016. *Cell*. 2016;166(1):21-45. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.028>
- Ospina-Bedoya M, Campillo-Pedroza N, Franco-Salazar JP, Gallego-Gómez JC. Computational Identification of Dengue Virus MicroRNA-Like Structures and their Cellular Targets. *Bioinform Biol Insights*. 2014;8:169-176. Doi: <https://doi.org/10.4137/BBI.S13649>
- Park GB, Kim D, Kim YS, Kim S, Lee HK, Yang JW, *et al.* The Epstein-barr virus causes epithelial-mesenchymal transition in human corneal epithelial cells via Syk/Src and Akt/Erk signaling pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(3): 1770-1779. Doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12988>
- Qi X, Zhang L, Lu X. New insights into the epithelial-to-mesenchymal transition in cancer. *Trends Pharmacol Sci*. 2016;37(4):246-248. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.01.002>
- Qin Z, He W, Tang J, Ye Q, Dang W, Lu Y, *et al.* MicroRNAs provide feedback regulation of transition induced by growth factors. *J Cell Physiol*. 2016;231(1):120-129. Doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.25060>
- Rawal P, Siddiqui H, Hassan M, Chaudhary MC, Tripathi DM, Nain V, *et al.* Endothelial cell-derived TGF- $\beta$  Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition via CD133 in HBx-infected Hepatoma cells. *Front Oncol*. 2019; 9: 308. Doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00308>

- Ren Y, Zhou X, Yang JJ, Liu X, Zhao XH, Wang QX, *et al.* AC1MMYR2 impairs high dose paclitaxel-induced tumor metastasis by targeting miR-21/CDK5 axis. *Cancer Lett.* 2015;362(2):174–182. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.03.038>
- Roa-Linares VC, Gallego-Gómez JC. La pérdida de función de la quinasa dependiente de ciclina 5 (CDK5) altera el citoesqueleto y reduce la infección *in vitro* por DENV-2. *Acta biol. Colomb.* 2019;24(3):474-485. Doi: <http://dx.doi.org/10.15446/abc.v24n3.79347>
- Rodriguez-Boulán E, Kreitzer G, Müsch A. Organization of vesicular trafficking in epithelia. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005;6(3):233–247. Doi: <https://doi.org/10.1038/nrm1593>
- Rodriguez-Boulán E, Nelson WJ. Morphogenesis of the polarized epithelial cell phenotype. *Science.* 1989;245(4919):718–725. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.2672330>
- Sayce AC, Miller JL, Zitzmann N. Targeting a host process as an antiviral approach against dengue virus. *Trends Microbiol.* 2010;18(7):323–330. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2010.04.003>
- Selcuklu SD, Donoghue MT, Spillane C. miR-21 as a key regulator of oncogenic processes. *Biochem Soc Trans.* 2009;37(Pt4):918–925. Doi: <https://doi.org/10.1042/BS T0370918>
- Shi CS, Huang NN, Kehrl JH. Regulator of G-protein signaling 3 isoform 1 (PDZ-RGS3) enhances canonical Wnt signaling and promotes epithelial mesenchymal transition. *J Biol Chem.* 2012;287(40):33480–87. Doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.361873>
- Shih W, Yamada S. N-cadherin as a key regulator of collective cell migration in a 3D environment. *Cell Adh Migr.* 2012;6(6):513–517. Doi: <https://doi.org/10.4161/cam.21766>
- Skalsky RL, Corcoran DL, Gottwein E, Frank CL, Kang D, Hafner M *et al.* The viral and cellular microRNA targetome in lymphoblastoid cell lines. *PLoS Pathog.* 2012;8(1):1–21. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002484>
- Stewart C. Differentiation. *Science Direct.* International Society of Differentiation; 1973 ISSN:0301-4681 Supports open access. 95 p. Disponible en: [www.sciencedirect.com/journal/differentiation](http://www.sciencedirect.com/journal/differentiation). Citado: 18 Abr 2019.
- Talbot LJ, Bhattacharya SD, Kuo PC. Epithelial-mesenchymal transition, the tumor microenvironment, and metastatic behavior of epithelial malignancies. *Int J Biochem Mol Biol.* 2012;3(2):117–136.
- Tang YT, Huang YY, Li JH, Qin SH, Xu Y, An TX, *et al.* Alterations in exosomal miRNA profile upon epithelial-mesenchymal transition in human lung cancer cell lines. *BMC Genomics.* 2018;19(1):802. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12864-018-5143-6>
- Tata PR, Rajagopal J. Cellular plasticity: 1712 to the present day. *Curr Opin Cell Biol.* 2016;43:46–54. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2016.07.005>
- Thomas M, Banks L. Upsetting the balance: When viruses manipulate cell polarity control. *J Mol Biol.* 2018;430(19):3481–3503. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2018.04.016>
- Tiwari I, Yoon MH, Park BJ, Jang KL. Hepatitis C virus core protein induces epithelial-mesenchymal transition in human hepatocytes by upregulating E12/E47 levels. *Cancer Lett.* 2015;362(1):131–138. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.03.032>
- Tiwari N, Gheldof A, Tatari M, Christofori G. EMT as the ultimate survival mechanism of cancer cells. *Semin Cancer Biol.* 2012;22(3):194–207. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2012.02.013>
- Tremblay A. Mémoires pour servir à l'histoire d'un genre de polypes d'eau douce, à bras en forme de cornes. 1744. 324 p. Biodiversity Heritage Library (BHL). Disponible en: [www.biodiversitylibrary.org/item/130183#page/1/mode/1up](http://www.biodiversitylibrary.org/item/130183#page/1/mode/1up). Citado: 06 Sep 2019.
- Vecchione A, Belletti B, Lovat F, Volinia S, Chiappetta G, Giglio S, *et al.* A microRNA signature defines chemoresistance in ovarian cancer through modulation of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(24):9845–9850. Doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1305472110>
- Waddington CH. *The strategy of the genes.* United Kingdom: Routledge; 1957. 274 p.
- Wang JY, Gao YB, Zhang N, Zou DW, Wang P, Zhu ZY, *et al.* miR-21 overexpression enhances TGFβ1-induced epithelial-to-mesenchymal transition by target SMAD7 and aggravates renal damage in diabetic nephropathy. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;392(1-2):163–172. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.05.018>
- Wang ZX, Bian HB, Wang JR, Cheng ZX, Wang KM, De W. Prognostic significance of serum miRNA-21 expression in human non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol.* 2011;104(7):847–851. Doi: <https://doi.org/10.1002/jso.22008>
- Welch-Reardon KM, Wu N, Hughes CC. A role for partial endothelial-mesenchymal transitions in angiogenesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(2):303–8. Doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303220>
- WHO. World Health Organization. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva; 2009. 211 p.
- Wong IY, Javaid S, Wong EA, Perk S, Haber DA, Toner M, *et al.* Collective and individual migration following the epithelial-mesenchymal transition. *Nat Mater.* 2014;13(11):1063–1071. Doi: <https://doi.org/10.1038/NMAT4062>
- Xia L, Dai L, Yu Q, Yang Q. Persistent transmissible gastroenteritis virus infection enhances enterotoxigenic *Escherichia coli* k88 adhesion by promoting epithelial-mesenchymal transition in intestinal epithelial cells. *J Virol.* 2017;91(21):31. Doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.01256-17>

- 
- Ye X, Zhang HM, Qiu Y, Hanson PJ, Hemida MG, Wei W, *et al.* Cocksackievirus-induced miR-21 disrupts cardiomyocyte interactions via the downregulation of intercalated disk components. *PLoS Pathog.* 2014;10(4):1-19. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004070>
- Zaravinos A. The regulatory role of microRNAs in EMT and cancer. *J Oncol.* 2015; 865816:1-13. Doi: <https://doi.org/10.1155/2015/865816>
- Zearo S, Kim E, Zhu Y, Zhao JT, Sidhu SB, Robinson BG, *et al.* MicroRNA-484 is more highly expressed in serum of early breast cancer patients compared to healthy volunteers. *BMC Cancer.* 2014;14:1-7. Doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-200>