



RELEVANCIA DEL GEN MACC1 COMO BIOMARCADOR PRONÓSTICO EN LA PROGRESIÓN METASTÁSICA DEL CÁNCER COLORRECTAL

RELEVANCE OF THE MACC1 GENE AS A PROGNOSTIC BIOMARKER IN THE METASTATIC PROGRESSION OF COLORECTAL CANCER

Jeremy Sebastian Carrasco Hidalgo^{1*}

¹ Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2012-7304>. Correo: jcarrasco7382@uta.edu.ec

Álvaro Sebastián Ron Mora²

² Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1157-1661>. Correo: as.ron@uta.edu.ec

* Autor para correspondencia: jcarrasco7382@uta.edu.ec

Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) constituye una de las principales causas de morbilidad a nivel mundial, y la progresión metastásica continúa siendo uno de los factores que tiene un gran impacto negativo sobre el pronóstico. En este contexto, el gen Metastasis Associated in Colon Cancer 1 (MACC1) ha surgido como un posible biomarcador de interés debido a su interacción en la activación del eje HGF/MET y de vías de señalización involucradas en proliferación, invasión y diseminación tumoral. Las limitaciones en los marcadores convencionales impulsan la evaluación del potencial clínico de MACC1 como herramienta complementaria para estratificar riesgo metastásico. El estudio a profundidad de este gen permite señalar que su sobreexpresión se asocia con menor supervivencia global, mayor tasa de recurrencia y un fenotipo tumoral más agresivo. Asimismo, se explora su valor pronóstico en etapas tempranas de la enfermedad, permitiendo identificar pacientes con alta probabilidad de metástasis incluso antes de manifestaciones clínicas evidentes. No obstante, persisten desafíos relacionados con la estandarización de métodos de cuantificación, la variabilidad entre plataformas analíticas y su aplicabilidad en diferentes contextos sanitarios. Los resultados revisados muestran que MACC1 representa un biomarcador prometedor para mejorar la precisión pronóstica en CCR, reforzando la necesidad de integrar su evaluación en futuras líneas diagnósticas y de investigación clínica para optimizar la identificación y manejo de pacientes con mayor riesgo metastásico.

Palabras clave: MACC1; Cáncer colorrectal; Metástasis; Biomarcadores; Pronóstico



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide, and metastatic progression remains one of the factors with the greatest negative impact on patient prognosis. In this context, the Metastasis Associated in Colon Cancer 1 (MACC1) gene has emerged as a potential biomarker of interest due to its involvement in the activation of the HGF/MET axis and signaling pathways associated with tumor cell proliferation, invasion, and dissemination. Limitations in conventional markers have driven the evaluation of the clinical potential of MACC1 as a complementary tool for metastatic risk stratification. In-depth analysis of this gene indicates that its overexpression is associated with reduced overall survival, higher recurrence rates, and a more aggressive tumor phenotype. Likewise, its prognostic value has been explored in early stages of the disease, allowing the identification of patients with a high likelihood of metastasis even before evident clinical manifestations. However, challenges remain regarding the standardization of quantification methods, variability among analytical platforms, and its applicability across different healthcare settings. The reviewed findings show that MACC1 represents a promising biomarker for improving prognostic precision in CRC, reinforcing the need to incorporate its assessment into future diagnostic frameworks and clinical research to optimize the identification and management of patients at increased metastatic risk.

Keywords: MACC1; Colorectal cancer; Metastasis; Biomarkers; Prognosis

Fecha de recibido: 04/09/2025

Fecha de aceptado: 08/12/2025

Fecha de publicado: 01/01/2026

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) constituye una de las principales causas de mortalidad oncológica a nivel mundial, con una incidencia que supera los 1,9 millones de casos anuales y aproximadamente 930 000 muertes registradas en 2020 (1). La alta letalidad se atribuye en gran medida al desarrollo de metástasis a distancia, proceso responsable de más del 80 % de las muertes por esta neoplasia (2). A pesar de los avances en cirugía, terapias dirigidas e inmunoterapia, la supervivencia global disminuye drásticamente cuando el tumor progresa a etapas con metástasis (3). En consecuencia, se produce una necesidad clínica de encontrar biomarcadores pronósticos capaces de anticipar el riesgo de diseminación y orientar estrategias clínicas más precisas (4).

En los últimos años, el gen MACC1 (Metastasis-Associated in Colon Cancer 1) se ha empezado a destacar como un regulador importante de la diseminación tumoral y un posible marcador pronóstico de valor clínico en el CCR. Fue identificado inicialmente mediante análisis de expresión diferencial entre tejido tumoral primario, metástasis hepática y mucosa normal, desde entonces se ha ido consolidado como un conductor molecular significativo de la cascada metastásica en múltiples tumores sólidos (4). Pues la sobreexpresión y síntesis de MACC1 promueve fenómenos de proliferación, migración e invasión celular, así como resistencia a terapias establecidas. (5)



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



La activación del eje HGF/c-MET constituye el mecanismo más característico mediado por MACC1, ya que promueve la señalización de rutas intracelulares como MAPK/ERK y PI3K/AKT que impulsan la supervivencia tumoral y la angiogénesis (2,4). A ello se suma la regulación de LGR5, un marcador de células madre tumorales cuya activación favorece la capacidad metastásica. Esta relación incrementa las propiedades de las células madre cancerosas poniendo lo cual señala que MACC1 no solo participa en la progresión, sino también en la iniciación de metástasis a partir de poblaciones celulares con alto potencial regenerativo (4). De igual forma, MACC1 participa en la resistencia farmacológica debido a que reduce la eficacia de fármacos antineoplásicos y complica el manejo clínico del CCR metastásico. (6) Es por esto que la inhibición experimental de MACC1 permite restaurar la respuesta terapéutica, confirmando su influencia directa y funcional en la progresión tumoral y su potencial como objetivo molecular. (4)

El comportamiento fisiopatológico descrito se refleja en como la sobreexpresión de MACC1 en tumores colorrectales se asocia con inestabilidad cromosómica, ganancias de número de copias génicas y una disminución significativa de la supervivencia global y libre de enfermedad. (3) Además, existe una correlación directa entre niveles de MACC1 y metástasis linfática, lo que incrementa su eventual implementación como herramienta complementaria para la estadificación de riesgo. (7) En estudios de imagen funcional, la expresión de MACC1 se relaciona con parámetros metabólicos y se evidencian características de mayor agresividad tumoral, reflejando el grado de avance del tumor y su capacidad de diseminación. (8)

Con respecto a la cuantificación de MACC1 se evidencia que no solo se limita al tejido tumoral, sino que también puede realizarse en muestras plasmáticas, lo que aumenta su aplicabilidad como biomarcador funcional en la práctica clínica (2). Además, la expresión elevada de MACC1 en plasma se asocia con un incremento en la carga tumoral, mayor incidencia de metástasis hepáticas y una disminución de la supervivencia global, consolidando su papel como predictor independiente de progresión metastásica (3). Asimismo, se ha observado que los niveles circulantes de este gen pueden reflejar dinámicamente la respuesta al tratamiento, lo que permite evidenciar su utilidad para el seguimiento terapéutico y la identificación temprana de recurrencias (4,7). Es por eso la importancia de profundizar en la relevancia de este gen como potencial biomarcador por medio de la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales MACC1 favorece la metástasis, su correlación con la progresión tumoral, y su utilidad pronóstica para la estratificación del riesgo en pacientes con cáncer colorrectal.

Materiales y métodos

La presente investigación corresponde a un estudio de tipo documental, ya que está basada exclusivamente en la recopilación de información realizando un análisis crítico de información publicada previamente, enfocada a un diseño no experimental. Esta dentro de una investigación de nivel descriptivo, debido a que identifica y expone avances recientes sobre el gen MACC1 como biomarcador pronóstico en la progresión metastásica del cáncer colorrectal. Además, se trata de una revisión bibliográfica narrativa que integra información relevante del tema, con un enfoque en el método sintético.

Para la investigación se realizó una búsqueda y selección meticulosa de información científica usando bases de datos como PubMed, Scopus, ScienceDirect, BVS y Scielo, mientras que para la búsqueda se utilizaron





palabras claves y términos DeCS- MeSH como: “colorectal cancer”, “metastasis”, “biomarker”, “MACC1”. Se aplicaron criterios de inclusión como publicados a partir del 2020 en idioma inglés o español, que sean de acceso libre acceso, también se integraron artículos originales, artículos de revisión, reportes de caso y ensayos clínicos que aportaron evidencia directa. En contraste, se excluyeron cartas al editor, resúmenes de congresos y artículos sin revisión por pares. Para facilitar la organización y gestión de las referencias bibliográficas se utilizó el gestor de referencias Mendeley.

Resultados y discusión

Mecanismos fisiopatológicos de MACC1 en la metástasis del cáncer colorrectal

El eje HGF/MET es una de las rutas de señalización más importantes en la progresión metastásica del cáncer colorrectal, debido a que su activación regula de manera coordinada el crecimiento, la supervivencia y la movilidad de las células tumorales, favoreciendo su capacidad para invadir tejidos y establecer metástasis. (9,10) La unión del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) con el receptor tirosina quinasa MET (c-MET) provoca la señalización del receptor, lo que activa proteínas adaptadoras como GAB1 y GRB2. Estas proteínas funcionan como plataformas de señalización que reclutan y ensamblan complejos moleculares responsables de activar las rutas más relevantes en metástasis, entre ellas MAPK/ERK y PI3K/AKT. (11) Esta interacción desencadena rutas intracelulares que impulsan la motilidad celular, la invasión y la resistencia a la apoptosis. Por consecuencia, facilitan la diseminación vía sanguínea de las células neoplásicas y su implantación en el hígado, órgano donde ocurre la mayoría de las metástasis en el CCR. En este proceso, el microambiente hepático conformado por hepatocitos, células estrelladas y fibroblastos asociados al tumor liberan HGF, generando un gradiente que dirige las células con alta expresión de MET hacia el hígado, donde encuentran condiciones óptimas para su supervivencia y expansión. (9,10)

La proteína MACC1 (Metastasis-Associated in Colon Cancer 1) actúa como un regulador importante dentro de este eje, al activar directamente el promotor del gen MET, lo que incrementa la transcripción y la cantidad de receptor en la superficie celular. Este aumento amplifica la sensibilidad de las células tumorales al HGF. En consecuencia, una mayor capacidad proliferativa, migratoria e invasiva, que confiere al tumor un fenotipo más agresivo y adaptable (2,12). Por otra parte, la sobreexpresión de MACC1 se origina por mecanismos genómicos, transcripcionales, epigenéticos y microambientales. El gen se localiza en el locus 7p21.1, una región frecuentemente amplificada en tumores colorrectales, lo que incrementa su número de copias y, por consiguiente, la cantidad de proteína sintetizada. (3)

Con respecto a las rutas de señalización MAPK/ERK y PI3K/AKT son importantes para el control del crecimiento, la supervivencia y la diseminación metastásica del cáncer colorrectal. En condiciones normales, estas vías regulan procesos de proliferación y diferenciación celular; sin embargo, en el cáncer colorrectal su activación permanente promueve la transición epitelio-mesénquima, la migración y la invasión de tejidos adyacentes. La interacción de MACC1 con estas cascadas incrementa su actividad, lo que convierte a MACC1 en un amplificador molecular que refuerza los mecanismos de progresión tumoral y metástasis. MAPK/ERK se activa típicamente a partir de señales de receptores tirosina quinasa como MET, mientras que PI3K/AKT





regula la supervivencia celular mediante fosforilación de múltiples efectores. Ambas rutas convergen en promover la plasticidad celular y la capacidad de colonizar sitios distantes. (13).

La vía MAPK/ERK regula procesos muy importantes como la proliferación, migración y supervivencia celular mediante la activación secuencial de RAS, RAF, MEK y ERK. En el cáncer colorrectal, la proteína MACC1 actúa como un efector adicional dentro de esta ruta. MEK1 fosforila directamente a MACC1 en residuos de tirosina, lo que forma un eje funcional MEK1–MACC1–ERK. Esta modificación aumenta la capacidad de MACC1 para activar genes asociados con invasión y motilidad, como MET, así favoreciendo la progresión tumoral y la metástasis hepática. La fosforilación convierte a MACC1 en una versión molecularmente más activa y estable, capaz de permanecer más tiempo en el núcleo y potenciar la transcripción de genes que favorecen la migración. Las células con MACC1 no fosforilable muestran menor invasión, y los inhibidores de MEK1 reducen la metástasis dependiente de esta proteína. En conjunto, la fosforilación de MACC1 por MEK1 amplifica la señal de la vía MAPK y potencia la agresividad del cáncer colorrectal (14).

Por otro lado, la vía PI3K/AKT, MACC1 amplifica su señal al favorecer la activación de PI3K y la fosforilación de AKT, lo que potencia la supervivencia celular, la resistencia a la apoptosis y la migración tumoral (13). MACC1 incrementa la actividad del receptor MET, y esta activación persistente genera el reclutamiento de PI3K al complejo receptor, permitiendo que su subunidad catalítica convierta PIP₂ en PIP₃. Este aumento de PIP₃ en la membrana plasmática favorece el anclaje y activación secuencial de AKT, que es fosforilado en sus sitios reguladores y se transforma en una quinasa funcional capaz de activar múltiples efectores promotores de invasión y supervivencia. MACC1 puede reducir la expresión o actividad del supresor PTEN, incrementando así la acumulación de PIP₃ y la activación de AKT. La persistencia de AKT fosforilado mantiene la célula en un estado anti apoptótico, estimula la reorganización del citoesqueleto y facilita la adquisición de características de motilidad, además de activar mTOR, que promueve crecimiento celular y propiedades de célula madre, en consecuencia, la sobreexpresión de MACC1 configura un estado intracelular con activación sostenida de AKT, que favorece progresión tumoral y metástasis. (12,15)

Expresión de MACC1 y relación clínica con progresión/metástasis

Varios análisis a nivel tisular en cáncer colorrectal, gástrico, mamario, ginecológico y tumores del sistema nervioso emplearon qRT-PCR, inmunohistoquímica, western blot y análisis de variación del número de copias génicas para definir su patrón de expresión (24). En el cáncer colorrectal, las series más representativas demostraron incrementos de 2 a 6 veces en la expresión de ARNm en muestras tumorales en comparación con mucosa normal, con una relación directa entre niveles elevados, infiltración linfática, compromiso ganglionar y metástasis hepáticas (16). La amplificación recurrente del locus 7p21.1, donde se localiza MACC1, se identificó como un mecanismo genómico que potencia su transcripción y se observó con mayor frecuencia en tumores con inestabilidad cromosómica avanzada, este fenómeno se asocia a disminuciones evidentes en la supervivencia global y libre de enfermedad (27).

En los análisis inmunohistoquímicos, la presencia de tinciones intensas en citoplasma y núcleo se vinculó con tumores de mayor profundidad de invasión, estadio avanzado y grado pobremente diferenciado (23). Estos resultados se obtuvieron mediante el uso de herramientas como western blot, donde las líneas celulares con fenotipos altamente invasivos exhibieron los niveles más elevados de MACC1 (18). Estos resultados





demuestran que MACC1 interviene de manera directa con genes centrales en la cascada metastásica como MET y LGR5, demostrando su capacidad para remodelar la expresión génica vinculada a proliferación, motilidad e iniciación metastásica (19). Ensayos de inmunoprecipitación de cromatina (ChIP-qPCR) confirmaron su unión a los promotores de estos genes, lo cual permite reforzar su función como regulador transcripcional activo (25).

La relevancia clínica de MACC1 se extiende incluso a otros tumores sólidos. En cáncer de mama, la cuantificación por qPCR identificó una amplia asociación entre su sobreexpresión y tumores de grado III, proliferación aumentada, invasión linfática y afectación ganglionar (30). Mientras que en tumores cervicouterinos, la activación dependiente de MACC1 de las rutas AKT y STAT3 favoreció cambios compatibles con transición epitelio-mesénquima, lo que explica la mayor capacidad invasiva observada en estas neoplasias (35). En glioblastoma, la expresión elevada de MACC1 se relacionó con alteraciones biomecánicas que redujeron la cohesión celular y aumentaron la migración, características propias de entornos predispuestos a la infiltración y diseminación intracerebral (29).

Asociación con progresión, recurrencia y desenlaces clínicos

La detección de MACC1 en sangre periférica ha sido un avance en lo que podría ser la implementación de una herramienta complementaria de alto valor clínico, permitiendo evaluar actividad tumoral, riesgo de progresión y probabilidad de recurrencia mediante métodos no invasivos. Los estudios incluidos evaluaron MACC1 sérico y plasmático mediante ELISA, qRT-PCR y, en menor medida, PCR digital para cuantificar ARNm circulante, tanto libre como asociado a células tumorales circulantes (21). Esta aproximación ha permitido establecer su utilidad como biomarcador sistémico que refleja la biología del tumor primario y su actividad metastásica.

En el cáncer de mama, la medición sérica de MACC1 mediante ELISA mostró una capacidad discriminativa importante. En una cohorte de 378 pacientes, los niveles séricos presentaron un AUC cercano a 0.98, con sensibilidad superior al 90 % y especificidad similar para diferenciar carcinoma de lesiones benignas (30). Los valores aumentaron de manera progresiva en función del tamaño tumoral (T2–T3), del grado histológico III, de la proliferación elevada y de la presencia de metástasis ganglionares (26). La cuantificación repetida posterior al tratamiento primario mostró una reducción significativa en pacientes con respuesta completa, mientras que incrementos tempranos anticiparon recurrencia clínica, lo que aporta a su uso en el seguimiento (32).

En cáncer colorrectal, la detección de ARNm circulante de MACC1 mediante qRT-PCR reveló una asociación estrecha con el riesgo de metástasis metacrónica y con la supervivencia (16). En varios estudios, los pacientes con niveles plasmáticos elevados presentaron una reducción marcada de la supervivencia libre de enfermedad, aun cuando la cirugía inicial había logrado la extirpación completa del tumor (28). La concordancia entre los valores plasmáticos y la actividad tumoral observada en el seguimiento permite determinar que MACC1 circulante puede detectar enfermedad residual microscópica no identificable mediante métodos imagenológicos (21). En modelos donde se compararon niveles preoperatorios y postoperatorios, la persistencia de MACC1 elevado se correlacionó con recurrencias hepáticas tempranas (28).

Por otro lado, en cáncer gástrico los niveles séricos de MACC1 se relacionaron de forma significativa con tumores de fenotipo altamente agresivo, especialmente aquellos productores de AFP, que presentan patrones





característicos de metástasis hepática temprana (27). En esta población, los niveles elevados se asociaron a menor supervivencia global y libre de enfermedad y mostraron una capacidad superior para estratificar riesgo en comparación con otros marcadores clínicos (20).

Los análisis pan-cáncer demostraron que los niveles circulantes elevados de MACC1 se asocian con un Los análisis de estudios integrales que comparan las alteraciones genómicas, moleculares y celulares a través de múltiples tipos de tumores demostraron que los niveles circulantes elevados de MACC1 se asocian con un microambiente tumoral caracterizado por la expresión aumentada de PD-L1 y SIGLEC15, dos moléculas inmunorreguladoras con funciones definidas en la supresión de la respuesta antitumoral (21). PD-L1 es un ligando que inhibe la activación de linfocitos T mediante interacción con PD-1, mientras que SIGLEC15 es un receptor inmunomodulador que mantiene un entorno de tolerancia inmunológica independiente del eje PD-1/PD-L1. La presencia simultánea de estos mediadores y de MACC1 elevado establece un perfil biológico dominado por mecanismos de supresión inmunitaria que facilitan la expansión de células tumorales y su permanencia en circulación (31).

Estos estudios han permitido evidenciar la asociación entre MACC1 circulante y un aumento de macrófagos con fenotipo M2, el cual corresponde a un patrón funcional definido. Los macrófagos M2 participan en remodelación tisular, angiogénesis y soporte de nichos metastásicos; su predominio indica un entorno que favorece la implantación y crecimiento de células malignas (25). Además, la reducción simultánea de linfocitos T citotóxicos propone un microambiente con menor capacidad de contención inmunológica, este fenómeno ha sido observado en tumores con sobreexpresión de MACC1 (22).

Por otro lado, la detección de MACC1 en circulación ha permitido identificar actividad tumoral porque el biomarcador se libera desde células con alto potencial proliferativo e invasivo mediante mecanismos que incluyen transcripción aumentada, liberación de ARNm en microvesículas y aporte directo de células tumorales circulantes (25). Estos procesos ocurren en fases tempranas de expansión tumoral y explican por qué los incrementos en MACC1 preceden a la detección radiológica de recurrencia o metástasis. Su presencia en plasma refleja actividad biológica en curso y permite identificar enfermedad residual mínima posterior al tratamiento (32).

Es importante señalar que la correlación entre niveles elevados de MACC1 circulante y resultados clínicos desfavorables se sustenta en la relación directa entre el biomarcador y la actividad metastásica, debido a que los tumores con MACC1 elevado presentan mayor probabilidad de progresión y menor supervivencia debido a que el biomarcador identifica células con capacidad aumentada de migración, implantación y evasión inmunológica (26). Estos resultados han sido consistentes en los estudios realizados, lo permite determinar que MACC1 circulante establece un indicador estable de carga tumoral activa y un componente útil para la estratificación pronóstica.




Tabla 1: Métodos de detección.

MÉTODO DE DETECCIÓN	QUÉ MIDE	VALORES CUANTITATIVOS	TUMORES ESTUDIADOS	INTERPRETACIÓN BIOLÓGICA
qRT-PCR (TISULAR)	Niveles de ARNm	2–6×; log2FC 2.8 3.2; 3.5–5× en mama grado III	CCR, mama, gástrico	Cuantifica la sobreexpresión asociada a invasión y metástasis.
IHC (H-SCORE)	Proteína MACC1	H-score 120–180 vs 40–70	CCR, gástrico	Diferencia tumores agresivos
WESTERN BLOT	Proteína total	2.5–4×; EMT: Vimentina ↑50–80%, E-cadherina ↓30–45%	CCR, cérvix, glioblastoma	Asociado a invasión y EMT
ChIP-QPCR	Unión a promotores génicos	Activación 1.5–3× MET	CCR, mama	Regulación transcripcional metastásica
ELISA	Proteína sérica	200–400 vs 600–1200 pg/mL	Mama, gástrico	Carga sistémica tumoral
QRT-PCR / DDPCR PLASMÁTICO	ARNm circulante	3–5× en enfermedad avanzada	CCR, gástrico	Detecta enfermedad residual

Fuente: Elaboración propia

Utilidad clínica de MACC1 para la estratificación del riesgo metastásico

La utilidad clínica de MACC1 se basa en la reproducibilidad con la que su expresión puede predecir la progresión tumoral y formación de metástasis en múltiples neoplasias (21). En cáncer colorrectal, los valores elevados de MACC1 en tejido se han asociado con reducciones superiores al 60% en la supervivencia global a 5 años respecto a pacientes con baja expresión (28), mientras que su presencia en sangre se correlacionó con un incremento significativo en la tasa de metástasis metacrónica (24). En cohortes con resección curativa, la persistencia de MACC1 circulante se vinculó con recurrencias hepáticas tempranas y con una caída marcada de la supervivencia libre de enfermedad, alcanzando reducciones superiores al 40% en los subgrupos de alto riesgo (36). Siendo estos resultados una evidencia sólida y determinante para evaluar su capacidad


Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



como biomarcador que permite identificar actividad tumoral residual aun en ausencia de manifestaciones clínicas o radiológicas.

Asimismo, en cáncer de mama, la utilidad clínica de MACC1 ha sido demostrada mediante su comportamiento en matrices séricas y tisulares (30). En un análisis de 378 pacientes, el valor sérico de MACC1 mostró un AUC de 0.98, con sensibilidad del 93% y especificidad del 91%, parámetros que superan a marcadores tradicionales empleados en esta neoplasia (32). En consecuencia, los niveles elevados se asociaron con tumores de mayor tamaño, estado ganglionar positivo y proliferación aumentada; además, la diferencia entre pacientes con tumores localizados y enfermedad avanzada superó el 70% en términos de concentración sérica (26). Además, la medición secuencial reveló que descensos posteriores a la cirugía se correlacionaron con respuesta completa, mientras que incrementos progresivos precedieron a recurrencia clínica en más del 80% de los casos con recaída documentada (28).

De igual manera, en cáncer gástrico, los valores séricos y tisulares de MACC1 mostraron utilidad específica para identificar subtipos con alto riesgo de diseminación hepática (20). En tumores productores de AFP, los niveles elevados de MACC1 se asociaron con tasas de metástasis hepática que superaron el 50%, en contraste con valores significativamente menores en tumores AFP-negativos (31). La expresión aumentada también se acompañó de reducción notable de la supervivencia global y de curvas de progresión más aceleradas, lo que posiciona a MACC1 como un biomarcador diferencial dentro de esta neoplasia (27).

Por otro lado, en neoplasias con afectación del microambiente inmunológico, como mama y colorrectal, los estudios integrales que comparan las alteraciones genómicas, moleculares y celulares a través de múltiples tipos de tumores identificaron que MACC1 constituye un marcador de remodelación tumoral sistémica (30). Su expresión elevada se vinculó con incrementos cuantificables de moléculas inmunorreguladoras y cambios celulares asociados a progresión (34). Estos parámetros se han incorporado en modelamientos bioinformáticos que posicionan a MACC1 dentro de los genes con mayor peso pronóstico en análisis multivariados basados en RNA-seq, alcanzando coeficientes de riesgo significativos y estables entre distintas cohortes (33).

Además, la integración de MACC1 en modelos de estratificación ha demostrado mejorar la categorización pronóstica respecto a sistemas convencionales (28). En cáncer colorrectal, la adición de MACC1 al TNM produjo incrementos documentados en el rendimiento discriminativo, con mejoras en el índice C superiores a 0.10 en algunos modelos (28). En cáncer de mama, la inclusión del biomarcador permitió diferenciar subpoblaciones con riesgo elevado dentro de grupos con características histológicas similares (26). En cáncer cervicouterino, la sobreexpresión de MACC1 se asoció con incrementos significativos en migración, invasión y marcadores de células madre tumorales (34), lo que aumenta la confiabilidad de su utilidad para identificar tumores con fenotipos más agresivos.

Asimismo, en el ámbito del tratamiento, MACC1 representa un punto de convergencia importante debido a su función reguladora sobre rutas centrales como MET, AKT/STAT3 y MAPK/ERK (31). Los estudios experimentales mostraron que la inhibición farmacológica disminuye la migración e invasión celular en proporciones que superan el 30–50%, dependiendo del modelo, mientras que el silenciamiento del gen reduce la formación de metástasis en modelos animales (35). Estos resultados incrementan la evidencia de su potencial como diana molecular y aumentan la posibilidad de integrar su evaluación en decisiones terapéuticas dirigidas. En cáncer colorrectal, MACC1 también se ha asociado con patrones de infiltrado inmunológico que





condicionan la respuesta a inmunoterapia, identificando subgrupos con menor infiltración T y mayor expresión de mediadores inmunosupresores (36).

Finalmente, la implementación clínica de MACC1 requiere la estandarización de métodos de medición y la definición de valores de corte reproducibles. Las plataformas empleadas han permitido evidenciar una alta estabilidad analítica tanto en matrices tisulares como séricas, con coeficientes de variación adecuados para su uso en entornos clínicos (32). Aunque MACC1 muestra asociaciones consistentes con agresividad tumoral y riesgo de metástasis, la evidencia disponible es insuficiente para establecer una verdadera estratificación clínica. (28) La ausencia de valores de corte estandarizados, la heterogeneidad metodológica y la falta de modelos predictivos validados impiden, por el momento, su integración formal en sistemas de clasificación pronóstica. Su utilidad actual se limita a un biomarcador con potencial, cuyo uso requiere validación adicional antes de permitir decisiones clínicas basadas en estratos de riesgo.

Conclusiones

MACC1 está claramente implicado en los mecanismos biológicos que explican por qué tumores colorrectales progresan y metastatizan con mayor agresividad gracias a su participación en la activación del eje HGF/MET y en la amplificación de vías como MAPK/ERK y PI3K/AKT. Esto ha permitido entender mejor el comportamiento de tumores que desarrollan metástasis aun después de un tratamiento aparentemente definitivo.

En diversos estudios se evidencia que niveles elevados de MACC1 en tejido o en sangre se asocian de forma consistente con peor pronóstico y se encamina a posicionarse como un potencial marcador que anticipe riesgo metastásico, ya que se relaciona de manera positiva con esta complicación; cabe recalcar que en la actualidad su medición no reemplaza el uso de las herramientas ya establecidas para este tipo de cáncer debido a la falta de puntos de corte definidos y de protocolos analíticos estandarizados.

MACC1 podría convertirse en una herramienta adicional para estratificar el riesgo de metástasis debido a la asociación de su sobreexpresión con mayor probabilidad de progresión, recurrencia y desarrollo de metástasis, además de su utilidad al complementarlo con otras herramientas discriminativas, sin embargo, su determinación requiere que se establezca una estandarización nacional e internacional, lo cual condiciona su pronta implementación.

Referencias

1. Morgan E, Arnold M, Gini A, Lorenzoni V, Cabasag CJ, Laversanne M, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. Gut [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Oct 22];72(2):338–44. Available from: <https://gut.bmj.com/content/72/2/338>



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



2. Schöpe PC, Torke S, Kobelt D, Kortüm B, Treese C, Dumbani M, et al. MACC1 revisited – an in-depth review of a master of metastasis. *Biomark Res* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Oct 22];12(1):1–26. Available from: <https://biomarkerres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40364-024-00689-4>
3. Vuaroqueaux V, Musch A, Kobelt D, Risch T, Herrmann P, Burock S, et al. Elevated MACC1 Expression in Colorectal Cancer Is Driven by Chromosomal Instability and Is Associated with Molecular Subtype and Worse Patient Survival. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Oct 22];14(7):1749. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/7/1749>
4. Erdem M, Lee KH, Hardt M, Regan JL, Kobelt D, Walther W, et al. MACC1 Regulates LGR5 to Promote Cancer Stem Cell Properties in Colorectal Cancer. *Cancers* 2024, Vol 16, Page 604 [Internet]. 2024 Jan 31 [cited 2025 Oct 25];16(3):604. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/16/3/604>
5. Hohmann T, Hohmann U, Dehghani F. MACC1-induced migration in tumors: Current state and perspective. *Front Oncol* [Internet]. 2023 Mar 27 [cited 2025 Oct 25];13:1165676. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2023.1165676/full>
6. Dahlmann M, Werner R, Kortüm B, Kobelt D, Walther W, Stein U. Restoring Treatment Response in Colorectal Cancer Cells by Targeting MACC1-Dependent ABCB1 Expression in Combination Therapy. *Front Oncol* [Internet]. 2020 Apr 23 [cited 2025 Oct 27];10:525805. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2020.00599/full>
7. Zhang Z, Jia H, Wang Y, Du B, Zhong J. Association of MACC1 expression with lymphatic metastasis in colorectal cancer: A nested case-control study. *PLoS One* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Oct 27];16(8):e0255489. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0255489>
8. Zhang M, Yang J, Jiang H, Jiang H, Wang Z. Correlation between glucose metabolism parameters derived from FDG and tumor TNM stages and metastasis-associated proteins in colorectal carcinoma patients. *BMC Cancer* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Nov 1];21(1):1–9. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-021-07944-z>
9. Zhou H, Liu Z, Wang Y, Wen X, Amador EH, Yuan L, et al. Colorectal liver metastasis: molecular mechanism and interventional therapy. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Nov 1];7(1):1–25. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-022-00922-2>
10. Shao Z, Pan H, Tu S, Zhang J, Yan S, Shao A. HGF/c-Met Axis: The Advanced Development in Digestive System Cancer. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2020 Oct 26 [cited 2025 Nov 1];8:520848. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2020.00801/full>





11. Wen J, Xie Y, Zhang Y, Li J, Li J, Zhang Y, et al. MACC1 Contributes to the Development of Osteosarcoma Through Regulation of the HGF/c-Met Pathway and Microtubule Stability. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2020 Dec 23 [cited 2025 Nov 1];8:513508. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2020.00825/full>
12. Lv M, Jiao Y, Yang B, Ye M, Di W, Su W, et al. MACC1 as a Potential Target for the Treatment and Prevention of Breast Cancer. *Biology* 2023, Vol 12, Page 455 [Internet]. 2023 Mar 16 [cited 2025 Nov 5];12(3):455. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-7737/12/3/455>
13. Li Q, Geng S, Luo H, Wang W, Mo YQ, Luo Q, et al. Signaling pathways involved in colorectal cancer: pathogenesis and targeted therapy. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Nov 5];9(1):1–48. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-024-01953-7>
14. Kobelt D, Perez-Hernandez D, Fleuter C, Dahlmann M, Zincke F, Smith J, et al. The newly identified MEK1 tyrosine phosphorylation target MACC1 is druggable by approved MEK1 inhibitors to restrict colorectal cancer metastasis. *Oncogene* [Internet]. 2021 Aug 26 [cited 2025 Nov 10];40(34):5286–301. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41388-021-01917-z>
15. Lisec J, Kobelt D, Walther W, Mokrizkij M, Grötzinger C, Jaeger C, et al. Systematic Identification of MACC1-Driven Metabolic Networks in Colorectal Cancer. *Cancers* 2021, Vol 13, Page 978 [Internet]. 2021 Feb 26 [cited 2025 Nov 10];13(5):978. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/5/978>
16. Li ZX, Xie Q, Wang BB, Yu DJ, Liu CF, Wang K, et al. A novel long noncoding RNA, AC005062.1, acts as an oncogene in colorectal cancer cell by regulating MACC1. *SCIENCEASIA*. 2023 Oct;49(4):595–602. DOI: doi.org/10.2306/scienceasia1513-1874.2023.058
17. Hu RH, Chuang CY, Lin CW, Su SC, Chang LC, Wu SW, et al. Effect of MACC1 Genetic Polymorphisms and Environmental Risk Factors in the Occurrence of Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Pers Med*. 2021 Oct;11(6). DOI: doi.org/10.3390/jpm11060490
18. Hu Y, Wang ML, Wang KN, Gao JY, Tong JC, Zhao ZW, et al. A potential role for metastasis-associated in colon cancer 1 (MACC1) as a pan-cancer prognostic and immunological biomarker. *MATHEMATICAL BIOSCIENCES AND ENGINEERING*. 2021;18(6):8331–53. DOI: doi.org/10.3934/mbe.2021413
19. Mao X, Wang J, Luo F. Alpha-fetoprotein can promote gastric cancer progression via upregulation of metastasis-associated colon cancer 1. *Oncol Lett*. 2022 Oct;23(3). DOI: doi.org/10.3892/ol.2022.13204





20. Cheng H, Zhou LX, Long YL, Xiang JJ, Chen LH. MACC1 Is Associated With Epithelial-Mesenchymal Transition and Can Predict Poor Prognosis in Nasopharyngeal Carcinoma. *Front Oncol.* 2021 Oct;11. DOI: doi.org/10.3389/fonc.2021.644120
21. Xiong M, Wang MS, Yan YH, Chen XW, Guo WW, Xu M, et al. MACC1 Promotes the Progression and Is a Novel Biomarker for Predicting Immunotherapy Response in Colorectal Cancer. *J Oncol.* 2022 Oct;2022. DOI: doi.org/10.1155/2022/8326940
22. Hohmann T, Hohmann U, Kolbe MR, Dahlmann M, Kobelt D, Stein U, et al. MACC1 driven alterations in cellular biomechanics facilitate cell motility in glioblastoma. *CELL COMMUNICATION AND SIGNALING.* 2020 Oct;18(1). DOI: doi.org/10.1186/s12964-020-00566-1
23. Liu BX, Yang J, Zeng CY, Chen YX. MACC1 Correlates with Tumor Progression and Immune Cell Infiltration of Colon Adenocarcinoma and is Regulated by the lncRNA ZFAS1/miR-642a-5p Axis. *J Oncol.* 2022 Oct;2022. DOI: doi.org/10.1155/2022/8179208
24. Mei J, Zhu CY, Pan LL, Li MA. MACC1 regulates the AKT/STAT3 signaling pathway to induce migration, invasion, cancer stemness, and suppress apoptosis in cervical cancer cells. *Bioengineered.* 2022 Oct;13(1):61–70. DOI: doi.org/10.1080/21655979.2021.2006567
25. Dillekås H, Rogers MS, Straume O. Are 90% of deaths from cancer caused by metastases? *Cancer Med [Internet].* 2019 Sep 1 [cited 2025 Nov 18];8(12):5574–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.2474>
26. Qian XT, Zhao YX, Zhang TY, Fan PS. Downregulation of MACC1 facilitates the reversal effect of verapamil on the chemoresistance to active metabolite of irinotecan in human colon cancer cells. *Heliyon.* 2022 Oct;8(11). DOI: doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11294
27. Zheng G, You CJ, Qiu ZD, Zheng XN. Expression of MACC1 protein in gastric cancer and its effect on proliferation and invasion of gastric cancer cells. *Cell Mol Biol.* 2020;66(2):111–7. DOI: doi.org/10.14715/cmb/2020.66.2.18
28. Wang LJ, Fan LY, Xu HY, Jiang HY. Prognostic significance of the expression of metastasis-associated in colon cancer-1 in gynecologic cancers and breast cancer A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2021 Oct;100(8). DOI: doi.org/10.1097/MD.00000000000024255
29. Lv MM, Jiao YJ, Yang BW, Ye MC, Di WY, Su W, et al. MACC1 as a Potential Target for the Treatment and Prevention of Breast Cancer. *BIOLOGY-BASEL.* 2023 Oct;12(3). DOI: doi.org/10.3390/BIOLOGY12030455
30. Vuaroqueaux V, Musch A, Kobelt D, Risch T, Herrmann P, Burock S, et al. Elevated MACC1 Expression in Colorectal Cancer Is Driven by Chromosomal Instability and Is Associated with





- Molecular Subtype and Worse Patient Survival. *Cancers* (Basel). 2022 Oct;14(7). DOI: doi.org/10.3390/cancers14071749
31. Schmid F, Dahlmann M, Rhrich H, Kobelt D, Hoffmann J, Burock S, et al. Calcium-binding protein S100P is a new target gene of MACC1, drives colorectal cancer metastasis and serves as a prognostic biomarker. *Br J Cancer*. 2022 Oct;127(4):675–85. DOI: doi.org/10.1038/s41416-022-01833-3
 32. Juneja M, Kobelt D, Walther W, Voss C, Smith J, Specker E, et al. Statin and rottlerin small-molecule inhibitors restrict colon cancer progression and metastasis via MACC1. *PLoS Biol* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2025 Dec 7];15(6):e2000784. Available from: <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.2000784>
 33. Pan CQ, Wu JH, Zheng ST, Sun HY, Fang YS, Huang ZH, et al. Depression accelerates gastric cancer invasion and metastasis by inducing a neuroendocrine phenotype via the catecholamine/ β 2-AR/MACC1 axis. *Cancer Commun*. 2021 Oct;41(10):1049–70.
 34. Kobelt D, Perez-Hernandez D, Fleuter C, Dahlmann M, Zincke F, Smith J, et al. The newly identified MEK1 tyrosine phosphorylation target MACC1 is druggable by approved MEK1 inhibitors to restrict colorectal cancer metastasis. *Oncogene*. 2021 Oct;40(34):5286–301. DOI: doi.org/10.1038/s41388-021-01917-z
 35. Ahmed M, Aslam M. Serum MACC-1: a new biomarker for breast cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2020;11(48):4521–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7721609>
 36. Ali DA, El-Guindy DM, Elrashidy MA, Sabry NM, Kabel AM, Gaber RA, et al. The Prognostic Significance of MACC1 Expression in Breast Cancer and Its Relationship to Immune Cells in the Tumor Microenvironment and Patient Survival. *MEDICINA-LITHUANIA*. 2021 Oct;57(9). DOI: doi.org/10.3390/medicina57090934

