



# La transición epitelial-mesénquimal en cáncer colorrectal: mecanismos moleculares, implicaciones inmunológicas y oportunidades de investigación en Costa Rica

Esteban Jara S<sup>1,2,3</sup> Javier Mora<sup>1,2,3</sup>

**AFILIACIONES:** <sup>1</sup>Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica; <sup>2</sup>Centro de Investigación en Estudios Tropicales, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica ; <sup>3</sup>Centro de Investigación en Cirugía y Cáncer, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

**RESUMEN.** La transición epitelial mesenquimal (EMT) es un proceso de trans-diferenciación celular en el que células epiteliales estacionarias adquieren un fenotipo migratorio e invasivo. Ocurre fisiológicamente en el desarrollo embrionario y la cicatrización. En cáncer colorrectal (CRC) es clave para la progresión tumoral, metástasis y evasión inmune. Este fenómeno se caracteriza por la pérdida de uniones intercelulares y la expresión de proteínas mesenquimales, inducidas por la activación de factores de transcripción por señales del microambiente tumoral. La hipoxia, la privación de nutrientes, la disbiosis y la secreción de citoquinas por células inmunes desencadenan esta reprogramación celular. En Costa Rica el CRC es una de las principales causas de muerte, principalmente por metástasis. Diversos grupos a nivel nacional buscan profundizar en los mecanismos que regulan y nuevas causas que generen EMT para entender mejor el comportamiento de los casos en el país y encontrar posibles alternativas terapéuticas para tratar o evitar la metástasis en CRC.

**PALABRAS CLAVE.** EMT – metástasis – TGF- $\beta$  – Inmunología del cáncer – cáncer colorrectal

**ABSTRACT.** Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a process of cellular trans-differentiation in which stationary epithelial cells acquire a migratory and invasive phenotype. It occurs physiologically during embryonic development and wound healing. In colorectal cancer (CRC), it is crucial for tumor progression, metastasis, and immune evasion. This phenomenon is characterized by the loss of intercellular junctions and the expression of mesenchymal proteins, induced by the activation of transcription factors through signals from the tumor microenvironment. Hypoxia, nutrient deprivation, dysbiosis, and cytokine secretion by immune cells trigger this cellular reprogramming. In Costa Rica, CRC is one of the leading causes of death, mainly due to metastasis. Several national research groups are seeking to further investigate the mechanisms and novel triggers of EMT to better understand the behavior of cases in the country and to identify potential therapeutic alternatives to prevent or treat metastasis in CRC.

**KEYWORDS.** EMT – metastasis – TGF- $\beta$  – Cancer immunology – Colorectal cancer

**Dirección para correspondencia,**  
dirigida a:

Javier Mora  
javierfrancisco.mora@ucr.ac.cr

**Recibido:** 1 de setiembre del 2025

**Aceptado:** 7 de enero del 2026

**Publicado:** 30 de abril del 2026

Los artículos publicados en La Revista del Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos se distribuyen bajo la licencia **Creative Commons Atribución–NoComercial–Compartir Igual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)**.

[doi.org/10.66675/AGZT4840](https://doi.org/10.66675/AGZT4840)

## **Transición epitelial-mesenquimal: definición e importancia.**

La transición epitelial-mesenquimal (EMT, por sus siglas en inglés) es un proceso biológico de reprogramación celular, donde las células epiteliales caracterizadas por su adhesión a la matriz extracelular y escasa movilidad, adquieren un fenotipo y comportamiento mesenquimal, con propiedades migratorias (Dongre & Weinberg, 2019; Yang et al., 2020). Este mecanismo es vital durante la embriogénesis, reparación y cicatrización de heridas, sin embargo, también se encuentra estrechamente relacionado con la progresión del cáncer (Hanahan, 2022; Hanahan & Weinberg, 2000; Kalluri & Weinberg, 2009).

EMT se ha asociado con la iniciación tumoral, la intravasación -es decir, el ingreso al flujo sanguíneo desde un tumor primario-, la resistencia a terapias y la adquisición de características de célula madre (Allgayer et al., 2025). Este proceso se considera una trans-diferenciación, ya que implica un cambio fenotípico de una célula totalmente diferenciada a otra célula madura sin la necesidad de retornar a estadios progenitores (Derynck & Weinberg, 2019). Además este fenómeno constituye un componente clave de los sellos distintivos (“hallmarks”) del cáncer: la activación de invasión y metástasis (Hanahan & Weinberg, 2011).

Durante la metástasis las células tumorales potencian a través de EMT sus capacidades de evasión inmune y generan cambios en el microambiente tumoral (TME) para que este sea inmunosupresor (Terry et al., 2017). Además, la inflamación crónica, presente prácticamente en todos los contextos neoplásicos, se ha propuesto como una de las posibles causas de EMT (Suarez-Carmona et al., 2017).

A pesar del auge que han tenido los distintos tipos de inmunoterapia para el tratamiento del cáncer que han permitido que muchos pacientes entren en remisión o hasta cura, el cáncer metastásico sigue siendo la principal causa de mortalidad y morbilidad (Dillekås et al., 2019). En 2023, por ejemplo, se registró que el uso de inhibidores de puntos de control inmune solo es aplicable en aproximadamente la mitad de pacientes con cáncer y únicamente 19.6% responden de forma positiva (Prasad et al., 2024), considerando todo tipo de tumores, lo cual implica que un gran número de pacientes continúan en riesgo de desarrollar metástasis y otras complicaciones asociadas a la progresión tumoral.

**Cáncer colorrectal y EMT.** El cáncer colorrectal (CRC) es de particular interés, pues existe una alta interrelación entre las células tumorales y su microambiente donde resalta el contacto con la microbiota intestinal y con células del estromales e inmunológicas. Desde el punto de vista clínico el aumento de casos de CRC en personas jóvenes y en países en desarrollo ha causado preocupación (Eng et al., 2024). Esto subraya la importancia de su estudio a nivel internacional y en Costa Rica, tomando en cuenta que según el Global Cancer Observatory de la Organización Mundial de la Salud (Ferlay et al., 2024), en el país, el CRC es el cuarto tipo de cáncer más frecuente (el tercero si se estudia cada sexo independientemente) y es la segunda causa de muerte por cáncer (Ferlay et al., 2021). A nivel global es tercer tipo de cáncer más diagnosticado (Eng et al., 2024).

Tomando en cuenta su localización, el CRC tiene un alto potencial de ser eliminado gracias a la resección quirúrgica del tumor localizado, sin embargo, se ha documentado que 5% de pacientes en estadio I según la AJCC (American Joint Committee on Cancer, versión 9, 2023), 15% en estadio II y hasta 40% de pacientes en estadio III desarrollarán metástasis en algún momento posterior a la cirugía (Cañellas-Socias et al., 2022). El CRC metastásico (mCRC) posee tasas de supervivencia a 5 años de aproximadamente 14% (Shin et al., 2023), siendo el tercer tipo de cáncer con mayor mortalidad en el mundo según el Global Cancer Observatory.

Otro tipo de clasificación para el CRC consiste en los subtipos moleculares por consenso (CMS) (Guinney et al., 2015). Con base en esta existen 4 subtipos, donde el CMS1 se caracteriza por una inestabilidad de microsatélites alta por defectos en los mecanismos de reparación celular. Esto provoca la generación de múltiples neoantígenos y altas infiltraciones de linfocitos citotóxicos, por lo que ha mejorado su pronóstico con la llegada de las inmunoterapias. Este subtipo mantiene por lo general el fenotipo epitelial por lo que sería menos propenso a desarrollar metástasis (Lu et al., 2023; N. Zhang et al., 2021).

El CMS2 se caracteriza por estabilidad de microsatélites por lo que la infiltración inmune es reducida y la presencia de EMT es reducida. El CMS3 se relaciona con cambios metabólicos y su relación con EMT es parcial. Mientras que el CMS4 está fuertemente ligado con el fenotipo mesenquimal con alta expresión de genes asociados con factores de transcripción inductores de EMT (EMT TFs) tales como SNAIL, TWIST1 y ZEB1 (Lu et al., 2023; N. Zhang et al., 2021).

A pesar de estas clasificaciones se debe recordar que los tumores son muy heterogéneos por lo que pueden existir subpoblaciones o condiciones que generen variaciones moleculares que propicien las capacidades invasivas (Eide et al., 2021). Es por esto que se vuelve indispensable entender y explorar los mecanismos que se activan en este tipo de tumores para esta trans-diferenciación.

**Mecanismos moleculares asociados a EMT en cáncer colorrectal.** Para que se desarrolle EMT típicamente es necesario que se genere una red de señalizaciones complejas que resultan en un descenso en la expresión de E-cadherina, ZO-1 y ocludinas (Lu et al., 2023). Esto conlleva a una pérdida de las uniones intercelulares tales como las uniones estrechas ("tight junctions"), uniones adherentes (adherens junctions), hemidesmosomas y desmosomas (Lu et al., 2023; Yang et al., 2020).

Por consecuencia las células adquieren una forma fibroblástica y se da un aumento de expresión de proteínas mesenquimales como N-cadherina, vimentina, proteína específica de fibroblastos 1 y fibronectina. Además se aumenta la actividad proteolítica para degradar y atravesar la matriz extracelular facilitando de esta forma la capacidad migratoria de estas células (Derynck & Weinberg, 2019).

Cabe destacar que a pesar de que se ha considerado EMT como una expresión binaria, hoy se sabe que la mayoría de células no necesitan una transición completa de epitelial a mesenquimal para lograr ser metastásicas.

Incluso actualmente se propone que las células con EMT parcial o híbrido (pEMT) son aquellas que poseen mayor plasticidad y capacidad invasiva (Saitoh, 2018). Esta condición intermedia les permite una vez que colonizan un sitio regresar a un estadio epitelial lo que se conoce como transición mesenquimal epitelial (MET) (Yang et al., 2020). El MET es un fenómeno descrito como esencial en diversos procesos metastásicos para que las células puedan recuperar su habilidad proliferativa (Derynck & Weinberg, 2019).

En el caso de CRC se ha reportado por ejemplo que grupos celulares capaces de hacer metástasis, conocidas como las células EMP1+ (EMP: proteína de membrana epitelial 1) poseen una firma genética asociada a una pEMT en lugar de EMT canónica o completa (Cañellas-Socias et al., 2022).

Como se mencionó anteriormente los cambios en EMT son regulados por EMT TFs (Dongre & Weinberg, 2019; Shin et al., 2023). Entre estos destaca SNAIL, un represor de la E-cadherina que también aumenta la expresión de marcadores mesenquimales. Por ejemplo en estudios *in vitro* y con modelos animales utilizando células DLD-1 de CRC se insertó una copia del gen SNAIL de tal manera que se indujo una sobreexpresión del factor de transcripción y se indujo pEMT, acompañada de quimiorresistencia, mayor crecimiento tumoral y menos apoptosis (Junaid et al., 2023). Además se ha observado que SNAIL puede inducir la producción de IL-8 en tejidos de CRC e inducir características de célula madre en las células tumorales (Hwang et al., 2011). SNAIL2 también conocido como SLUG, es otro EMT TF de la misma familia capaz de inducir reprogramaciones similares (N. Zhang et al., 2021).

Otros EMT TFs son TWIST1 y ZEB1, ambos también con la capacidad de silenciar la expresión de E-cadherina e inducir proteínas como vimentina e incluso potenciar características de célula madre en las células en transición (Yang et al., 2020).

Aparte de reprimir o inducir expresión genética, los EMT TFs también pueden generar cambios epigenéticos. ZEB1 por ejemplo induce la expresión de STED1, una metiltransferasa con capacidad de inducir EMT. Ambas moléculas al estar sobre expresadas se han asociado con un peor pronóstico en pacientes con CRC (Lindner et al., 2020).

Otros mecanismos importantes asociados a la regulación de EMT se dan a través de microARNs. Estos son ARNs pequeños no codificantes que impiden la traducción proteica. Entre estos la familia miARN200 ha adquirido popularidad ya que estas moléculas son capaces de reprimir la síntesis de ZEB1 o ZEB2, impidiendo así EMT (Shin et al., 2023). Otro ejemplo es el mir-155 que han utilizado en nanopartículas para impedir la metástasis de CRC a hígado en modelos murinos (Sendi et al., 2021).

La activación de estas moléculas intracelulares que regulan el proceso de EMT y el desarrollo de metástasis dependen de la interacción con células inmunológicas presentes en el TME. Estas relaciones, fundamentales para comprender el progreso del CRC, serán abarcadas en el siguiente apartado.

**El papel del sistema inmune en la inducción de EMT.** Entre los principales factores que pueden causar la activación de los mecanismos que generan EMT destacan las señales del TME. Este está compuesto por distintas células como los fibroblastos asociados al cáncer (CAF) y múltiples células inmunes, neuronas, adipocitos, células endoteliales así como por los diferentes mediadores solubles que estas producen (Shin et al., 2023). Se sugiere que realmente existen interacciones en ambos sentidos, donde señales del microambiente estimulan a la trans-diferenciación de las células tumorales, y dichas células con fenotipos invasivos y migratorios emiten señales para que el microambiente sea más favorable para su progresión (Suarez-Carmona et al., 2017).

Los CAFs se han posicionado entre las células más importantes en el TME con la capacidad de inducir EMT. Esto fue demostrado por Szabo et al. en 2023, quienes a través de secuenciación de ARN e inmunohistoquímica de distintos tipos de tumores demostraron como los genes relacionados con señalización pro EMT se expresan en mayor cantidad en los CAFs en comparación con otros tipos celulares. Los CAFs al producir colágeno pueden evitar el contacto de los linfocitos citotóxicos con las células tumorales, generando así un TME favorable para la progresión tumoral. Además, son los principales productores del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) un importante inductor de EMT.

El TGF- $\beta$  induce EMT mediante la activación de los distintos EMT TFs, pero además genera un microambiente inmunosupresor (Li et al., 2022). Esta citoquina aumenta la actividad de los linfocitos T reguladores, inhibe la capacidad citotóxica de los linfocitos CD8<sup>+</sup> y de las células NK, y la capacidad de presentación de antígenos por parte de las células dendríticas (Derynck & Weinberg, 2019; Terry et al., 2017). Por lo tanto, la citoquina activa mecanismos inductores de EMT y metástasis, y a su vez beneficia el escape inmune de las células tumorales que adquieren propiedades invasivas. Se debe resaltar que además de células del TME, las mismas células tumorales pueden secretar TGF- $\beta$  de manera directa aumentando su capacidad invasiva (Derynck & Weinberg, 2019; Li et al., 2022; Terry et al., 2017).

Otra célula del TME que participa en la producción de TGF- $\beta$  son los macrófagos asociados a tumores (TAM). Además, estos pueden producir otra citoquina proinflamatoria: factor de necrosis tumoral (TNF), la cual junto a TGF- $\beta$  potencian sinérgicamente la metástasis, lo cual se ha demostrado en estudios in vitro en esferoides de cáncer de colon (Bates & Mercurio, 2003). Adicionalmente, los TAMs también son capaces de producir IL-6 afectando vías pro EMT y mediante la secreción de metaloproteinasas potenciar la modificación de la matriz extracelular en beneficio de las células móviles metastásicas (Hou et al., 2024).

Además de las señales generadas por distintos tipos celulares, las condiciones metabólicas del tumor también actúan como inductores de EMT. Un reciente estudio demostró que la privación de glucosa, glutamina y suero fetal bovino en líneas celulares como HCT116, DLD1, HT29 generan fenotipos pEMT caracterizados por elongación celular, pérdida de adhesión y capacidad de migración.

## Revisión Inmunología

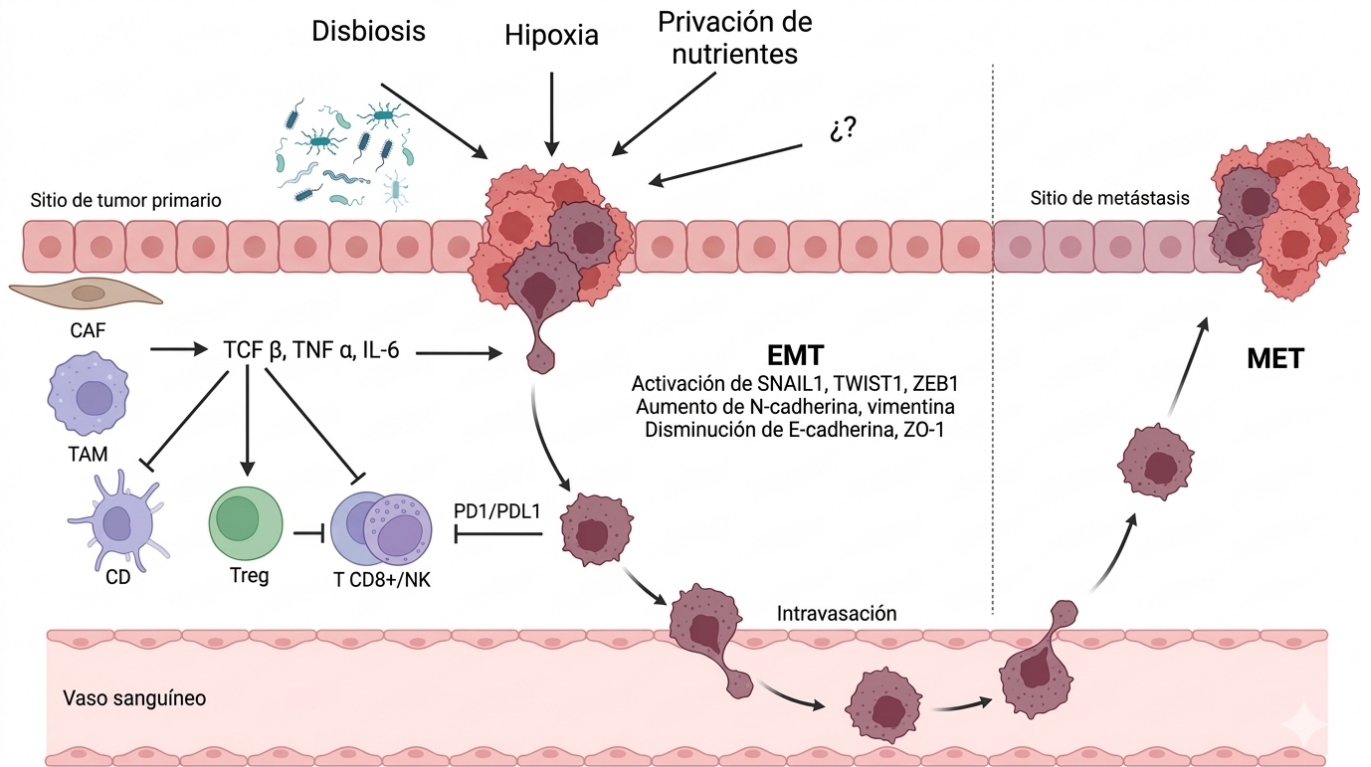
Además en modelos in vivo se implantaron las células previamente sometidas a condiciones de escasez de nutrientes y se encontró un comportamiento más invasivo de estos tumores así como pérdida de E-cadherina (Pastorino et al., 2024).

De manera similar, ante la falta de oxígeno, lo cual ocurre frecuentemente en el TME; se induce la estabilización del factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$  (HIF-1  $\alpha$ ). Esta molécula puede activar a su vez a EMT TFs como ZEB1 y llevar a que ocurra EMT (W. Zhang et al., 2015).

EMT no solo favorece la aparición de metástasis y la progresión tumoral, sino que también refuerza la evasión inmune. Por ejemplo, se ha demostrado un aumento en la expresión de PD-L1 en células con fenotipos mesenquimales, la cual es una molécula que inhibe la eliminación de las células tumorales por parte de los linfocitos T citotóxicos, evidenciando capacidad de evasión inmune inducida por la activación del proceso de EMT. Estos hallazgos también fortalecen el potencial uso de terapias de bloqueo del eje PD1/PD-L1 en este tipo de tumores lo cual podría permitir un ataque inmunológico a células con potencial metastásico (Derynck & Weinberg, 2019; Dongre & Weinberg, 2019; Terry et al., 2017).

Finalmente, la microbiota intestinal es un factor que se encuentra en estrecha relación con las células de CRC y presenta también una capacidad de regulación del proceso de EMT. Se ha demostrado que ante disbiosis por ejemplo, los TAM sufren una activación que promueve la producción y secreción de citoquinas inflamatorias como IL6 y TNF- $\alpha$  en respuesta a esta alteración de las poblaciones microbianas (Wan et al., 2018). Estas citoquinas, como anteriormente se explicó, pueden promover EMT en CRC y por lo tanto generar metástasis y progresión.

En conclusión, el proceso de EMT en CRC representa una red compleja de interacciones compuesta por señales intracelulares y modificaciones en el TME tales como inflamación, inmunosupresión y evasión inmune (Fig.1). A pesar de los mecanismos explicados, aún hay vacíos de conocimiento importantes que no han permitido desarrollar terapias efectivas contra la inducción de EMT, por lo cual la metástasis sigue siendo la principal causa de muerte asociada al CRC.



**Figura 1.** Principales mecanismos para el desarrollo de EMT. Ante señales exógenas como la disbiosis, hipoxia, privación de nutrientes y posiblemente algunas por descubrir las células de un tumor primario adquieren un fenotipo migratorio e invasivo. Las células del microambiente tumoral secretan citoquinas como TGF-β, TNF-α, IL-6 las cuales potencian EMT y proveen un ambiente inmunosupresor. El fenotipo EMTp permite escapar al sistema inmune por medio de la expresión de PDL-1 y brinda la capacidad de ingresar al endotelio lo que se conoce como intravasación. Finalmente se revierte el proceso de transición (MET) para colonizar nuevos microambientes. CAF: fibroblastos asociados a cáncer; TAM: macrófagos asociados a tumores, CD: célula dendrítica, Treg: Linfocito T regulador, T CD8+: linfocito T CD8+, NK: célula natural killer, PD1/PDL1: interacción entre receptor de la proteína asociada a muerte celular con su ligando, EMT: transición epitelial mesenquimal, MET: transición mesenquimal epitelial. Creada con BioRender.com [Mora, J. (2025) <https://BioRender.com/xac6ri0>, <https://BioRender.com/vnqizsu>].

**Perspectivas de investigación en Costa Rica.** Actualmente, algunos de grupos de investigación se están dedicando al estudio de diferentes aspectos relacionados al CRC. Grupos de investigación del Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), del Centro de Investigación en Cirugía y Cáncer (CICICA), y el Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales (CIET) están abordando temas para entender mejor el proceso de EMT y su relación con la respuesta inmunológica en este tipo de tumores. El grupo de investigación en inmunología de la Universidad de Costa Rica, asociado al CICICA y al CIET estudia bajo modelos in vitro qué otras condiciones logran generar EMT en líneas celulares de CRC. Se estudia también que citoquinas median estos procesos y los efectos en la expresión de puntos de control inmune por medio de técnicas como biología molecular y citometría de flujo. Además, en colaboración con el Centro de Investigación y el Manejo del Cáncer (CIMCA), se estudia en pacientes con CRC cómo varía la compleja red entre las células tumorales, el sistema inmune y la microbiota intestinal antes, durante y después de la quimioterapia para ampliar el conocimiento y evaluar cómo se genera remisión o fenotipos más agresivos o invasores.

A pesar de las limitaciones en, infraestructura, financiamiento y acceso a tecnologías de punta que enfrenta la investigación biomédica en Costa Rica, el estudio de la EMT y su relación con la inmunología en CRC representa una oportunidad estratégica para el desarrollo científico nacional. Este tipo de investigaciones no solo permiten generar conocimiento relevante para comprender mejor la biología tumoral específicamente en nuestra población, sino también abre la puerta a colaboraciones internacionales, la formación de recursos humanos especializados y la eventual implementación de enfoques diagnósticos y terapéuticos innovadores. Avanzar en esta línea de estudio contribuiría, en última instancia, a fortalecer la investigación oncológica en Costa Rica y a posicionar al país como un actor emergente en el ámbito de la inmuno-oncología traslacional.

## BIBLIOGRAFÍA

Allgayer, H., Mahapatra, S., Mishra, B., Swain, B., Saha, S., Khanra, S., Kumari, K., Panda, V. K., Malhotra, D., Patil, N. S., Leupold, J. H., & Kundu, G. C. (2025). Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) and cancer metastasis: the status quo of methods and experimental models 2025. *Molecular Cancer*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02338-2>

Bates, R. C., & Mercurio, A. M. (2003). Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Stimulates the Epithelial-to-Mesenchymal Transition of Human Colonic Organoids. *Molecular Biology of the Cell*, 14(5), 1790–1800. <https://doi.org/10.1091/mbc.e02-09-0583>

Cañellas-Socias, A., Cortina, C., Hernando-Momblona, X., Palomo-Ponce, S., Mulholland, E. J., Turon, G., Mateo, L., Conti, S., Roman, O., Sevillano, M., Slebe, F., Stork, D., Caballé-Mestres, A., Berenguer-Llargo, A., Álvarez-Varela, A., Fenderico, N., Novellasdemunt, L., Jiménez-Gracia, L., Sipka, T., ... Batlle, E. (2022). Metastatic recurrence in colorectal cancer arises from residual EMP1+ cells. *Nature*, 611(7936), 603–613. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05402-9>

Derynck, R., & Weinberg, R. A. (2019). EMT and Cancer: More Than Meets the Eye. *Developmental Cell*, 49(3), 313–316. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.04.026>

Dillekås, H., Rogers, M. S., & Straume, O. (2019). Are 90% of deaths from cancer caused by metastases? *Cancer Medicine*, 8(12), 5574–5576. <https://doi.org/10.1002/cam4.2474>

Dongre, A., & Weinberg, R. A. (2019). New insights into the mechanisms of epithelial–mesenchymal transition and implications for cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 20(2), 69–84. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0080-4>

Eide, P. W., Moosavi, S. H., Eilertsen, I. A., Brunzell, T. H., Langerud, J., Berg, K. C. G., Røsok, B. I., Bjørneth, B. A., Nesbakken, A., Lothe, R. A., & Sveen, A. (2021). Metastatic heterogeneity of the consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Npj Genomic Medicine*, 6(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41525-021-00223-7>

Eng, C., Yoshino, T., Ruíz-García, E., Mostafa, N., Cann, C. G., O'Brian, B., Benny, A., Perez, R. O., & Cremolini, C. (2024). Colorectal cancer. *In The Lancet* (Vol. 404, Issue 10449, pp. 294–310). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00360-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00360-X)

Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*, 149(4), 778–789. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>

Guinney, J., Dienstmann, R., Wang, X., De Reyniès, A., Schlicker, A., Soneson, C., Marisa, L., Roepman, P., Nyamundanda, G., Angelino, P., Bot, B. M., Morris, J. S., Simon, I. M., Gerster, S., Fessler, E., De Sousa, E. Melo, F., Missiaglia, E., Ramay, H., Barras, D., ... Tejpar, S. (2015). The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature Medicine*, 21(11), 1350–1356. <https://doi.org/10.1038/nm.3967>

Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The Hallmarks of Cancer. *Cell*, 100(1), 57–70. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9)

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

Hou, S., Zhao, Y., Chen, J., Lin, Y., & Qi, X. (2024). Tumor-associated macrophages in colorectal cancer metastasis: molecular insights and translational perspectives. *Journal of Translational Medicine*, 22(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-04856-x>

Hwang, W., Yang, M., Tsai, M., Lan, H., Su, S., Chang, S., Teng, H., Yang, S., Lan, Y., Chiou, S., & Wang, H. (2011). SNAIL regulates interleukin-8 expression, stem celllike activity, and tumorigenicity of human colorectal carcinoma cells. *Gastroenterology*, 141(1), 279–291. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.008>

- Junaid, F., Tomic, G., Kemp, R., & Winton, D. J. (2023). Single-copy Snail upregulation causes partial epithelial-mesenchymal transition in colon cancer cells. *BMC Cancer*, 23(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10581-3>
- Kalluri, R., & Weinberg, R. A. (2009). The basics of epithelial-mesenchymal transition. *Journal of Clinical Investigation*, 119(6), 1420–1428. <https://doi.org/10.1172/JCI39104>
- Li, X., Wu, Y., & Tian, T. (2022). TGF- $\beta$  Signaling in Metastatic Colorectal Cancer (mCRC): From Underlying Mechanism to Potential Applications in Clinical Development. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22). <https://doi.org/10.3390/ijms232214436>
- Lindner, P., Paul, S., Eckstein, M., Hampel, C., Muenzner, J. K., Erlenbach-Wuensch, K., Ahmed, H. P., Mahadevan, V., Brabletz, T., Hartmann, A., Vera, J., & Schneider-Stock, R. (2020). EMT transcription factor ZEB1 alters the epigenetic landscape of colorectal cancer cells. *Cell Death and Disease*, 11(2). <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2340-4>
- Lu, J., Kornmann, M., & Traub, B. (2023). Role of Epithelial to Mesenchymal Transition in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19). <https://doi.org/10.3390/ijms241914815>
- Pastorino, G. A., Sheraj, I., Huebner, K., Ferrero, G., Kunze, P., Hartmann, A., Hampel, C., Husnugil, H. H., Maiuthed, A., Gebhart, F., Schlattmann, F., Gulec Taskiran, A. E., Oral, G., Palmisano, R., Pardini, B., Naccarati, A., Erlenbach-Wuensch, K., Banerjee, S., & Schneider-Stock, R. (2024). A partial epithelial-mesenchymal transition signature for highly aggressive colorectal cancer cells that survive under nutrient restriction. *Journal of Pathology*, 262(3), 347–361. <https://doi.org/10.1002/path.6240>
- Prasad, V., Haslam, A., & Olivier, T. (2024). Updated estimates of eligibility and response: Immune checkpoint inhibitors. *Journal of Clinical Oncology*, 42(16\_suppl), e14613–e14613. [https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.16\\_suppl.e14613](https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.16_suppl.e14613)
- Saitoh, M. (2018). JB special review-cellular plasticity in epithelial homeostasis and diseases: Involvement of partial EMT in cancer progression. *Journal of Biochemistry*, 164(4), 257–264. <https://doi.org/10.1093/jb/mvy047>
- Sendi, H., Yazdimamaghani, M., Hu, M., Sultanpuram, N., Wang, J., Moody, A. S., McCabe, E., Zhang, J., Graboski, A., Li, L., Rojas, J. D., Dayton, P. A., Huang, L., & Wang, A. Z. (2021). Nanoparticle Delivery of miR-122 Inhibits Colorectal Cancer Liver Metastasis. *Cancer Research*, 82(1), 105–113. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-2269>
- Shin, A. E., Giacotti, F. G., & Rustgi, A. K. (2023). Metastatic colorectal cancer: mechanisms and emerging therapeutics. *Trends in Pharmacological Sciences*, 44(4), 222–236. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2023.01.003>
- Suarez-Carmona, M., Lesage, J., Cataldo, D., & Gilles, C. (2017). EMT and inflammation: inseparable actors of cancer progression. *Molecular Oncology*, 11(7), 805–823. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12095>
- Szabo, P. M., Vajdi, A., Kumar, N., Tolstorukov, M. Y., Chen, B. J., Edwards, R., Ligon, K. L., Chasalow, S. D., Chow, K. H., Shetty, A., Bolisetty, M., Holloway, J. L., Golhar, R., Kidd, B. A., Hull, P. A., Houser, J., Vlach, L., Siemers, N. O., & Saha, S. (2023). Cancer-associated fibroblasts are the main contributors to epithelial-to-mesenchymal signatures in the tumor microenvironment. *Scientific Reports*, 13(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28480-9>
- Terry, S., Savagner, P., Ortiz-Cuaran, S., Mahjoubi, L., Saintigny, P., Thiery, J. P., & Chouaib, S. (2017). New insights into the role of EMT in tumor immune escape. *Molecular Oncology*, 11(7), 824–846. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12093>
- Wan, G., Xie, M., Yu, H., & Chen, H. (2018). Intestinal dysbacteriosis activates tumor-associated macrophages to promote epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer. *Innate Immunity*, 24(8), 480–489. <https://doi.org/10.1177/1753425918801496>
- Yang, J., Antin, P., Berx, G., Blanpain, C., Brabletz, T., Bronner, M., Campbell, K., Cano, A., Casanova, J., Christofori, G., Dedhar, S., Derynck, R., Ford, H. L., Fuxe, J., García de Herreros, A., Goodall, G. J., Hadjantonakis, A. K., Huang, R. J. Y., Kalcheim, C., ... Sheng, G. (2020). Guidelines and definitions for research on epithelial–mesenchymal transition. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(6), 341–352. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0237-9>
- Zhang, N., Ng, A. S., Cai, S., Li, Q., Yang, L., & Kerr, D. (2021). Novel therapeutic strategies: targeting epithelial–mesenchymal transition in colorectal cancer. *The Lancet Oncology*, 22(8), e358–e368. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00343-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00343-0)
- Zhang, W., Shi, X., Peng, Y., Wu, M., Zhang, P., Xie, R., Wu, Y., Yan, Q., Liu, S., & Wang, J. (2015). HIF-1 $\alpha$  promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis through direct regulation of ZEB1 in colorectal cancer. *PLoS ONE*, 10(6), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129603>