

# Esferoides: una nueva dimensión en la lucha contra el cáncer

## *Spheroids: a new dimension in the fight against cancer*

Sandra Jetsamari Figueroa Ortiz<sup>1</sup>, Alejandra Ochoa Zarzosa<sup>1</sup>, y Ramón Cervantes Rivera<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centro Multidisciplinario de Estudios en Biotecnología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. <sup>2</sup>Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación. Morelia, Michoacán, México.

Contacto: cervantesriveraramon@gmail.com

**Resumen.** Los esferoides son pequeñas agrupaciones tridimensionales de células que simulan el comportamiento de tejidos, como los tumores. El uso de esferoides es clave en la investigación biomédica actual, ya que ofrecen una mejor comprensión de la respuesta tumoral a los tratamientos quimioterapéuticos. En los últimos años, los esferoides han ganado gran protagonismo en la ciencia debido a su capacidad para modelar procesos complejos como la resistencia a fármacos, la invasión tumoral y la muerte celular, convirtiéndose en una herramienta de vanguardia para el desarrollo de terapias oncológicas más efectivas.

**Palabras clave:** Esferoides, cultivos 3D, cáncer, modelos celulares

**Abstract.** Spheroids are small, three-dimensional clusters of cells that simulate the behavior of tissues, such as tumors. The use of spheroids is key in current biomedical research, as they offer a better understanding of tumor response to chemotherapy treatments. In recent years, spheroids have gained significant scientific prominence due to their ability to model complex processes such as drug resistance, tumor invasion, and cell death, becoming a cutting-edge tool for the development of more effective cancer therapies.

**Keywords :** Spheroids, 3D cultures, cancer, cell models.

### ¿Qué son los esferoides ?

Imagina una pequeña bolita de células, del tamaño de la cabeza de un alfiler, creciendo dentro de una caja de cultivo (caja Petri) en el laboratorio. Ese es un esferoide: un grupo de células que crecen en 3D, esto permite observar su comportamiento como si fuera un tejido. Esta forma de cultivo celular ha revolucionado la investigación biomédica (Decarli et al.,

2021). A diferencia de los cultivos tradicionales, donde las células crecen en una sola capa (cultivos 2D), los esferoides tienen interacciones más parecidas a las de un tejido dentro de un organismo (Figura 1).

Dentro de los esferoides se presenta un gradiente de oxígeno (es mayor en la parte externa y va disminuyendo hacia el interior) y, un gradiente de nutrientes y productos de desecho (es mayor en el

centro y va disminuyendo hacia el exterior), lo que da lugar a zonas diferenciadas dentro del mismo esferoide: una periferia con células proliferativas, una intermedia en estado inactivo y un núcleo con células en estado de hipoxia e incluso células necróticas (Figura 2).

Los esferoides por su estructura generan un microambiente semejante al microambiente tumoral (Jensen & Teng, 2020). El interés por estos modelos tridimensionales ha crecido en la última década, sobre todo en el campo de la oncología, ya que los esferoides pueden generarse a partir de líneas celulares tumorales conocidas, como las de cáncer de colon, mama, próstata, cervicouterino, hígado y otros tipos de cáncer, esto en el caso de los esferoides de un solo tipo de células.

Otro tipo de esferoides un poco más complejos son los compuestos por dos o más tipos celulares, estos también pueden incluir células del microambiente tumoral, como fibroblastos o células inmunes (Piehler et al., 2020). Esto permite estudiar interacciones celulares y mecanismos de progresión tumoral de forma mucho más parecida a lo que pasa en el ser humano. Gracias a esto, los esferoides se han convertido en una herramienta importante no solo para probar medicamentos convencionales, sino también para estudiar el potencial anticanceroso de compuestos naturales, que podrían convertirse en opciones más seguras de tratamiento.

### ¿Cómo se forman?

La técnica más común para la obtención de esferoides es evitando que las células se adhieran a una superficie. Esto se logra usando placas especiales

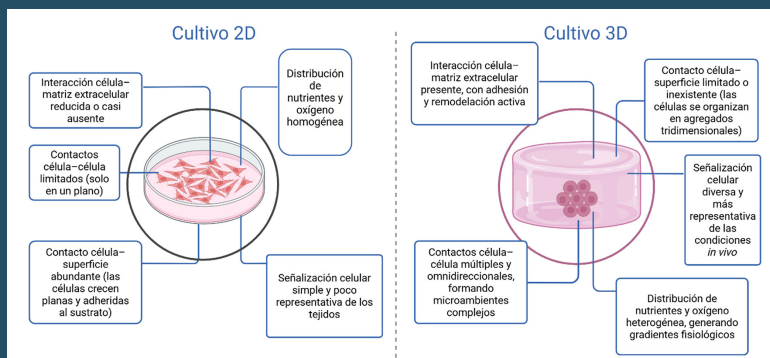


Figura 1. Tipos de interacciones y condiciones de crecimiento en cultivos 2D y 3D.

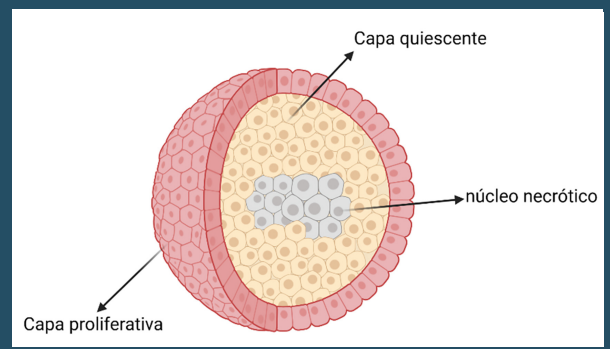


Figura 2. Modelo de un esferoide donde se aprecian las tres zonas distintas: núcleo necrótico, capa quiescente y capa proliferativa.

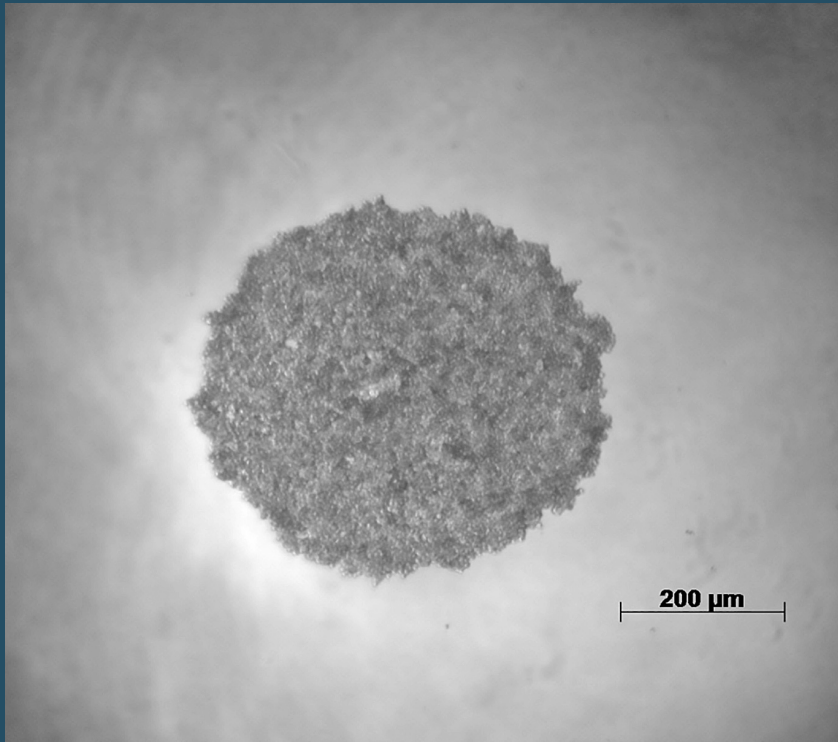


Figura 3. Micrografía de campo claro representativa de un esferoide de una línea celular de cáncer de colon (Caco-2) (Aumento 4X).

llamadas “De ultra baja adherencia” (ULA, por sus siglas en inglés), o bien colocando gotas con células sobre una tapa (técnica de gota colgante) (Guimaraes, Calori, Bi, & Tedesco, 2024). Las células se agrupan por sí solas, formando una esfera compacta en cuestión de horas o días (Figura 3).

Un paso clave para la obtención de esferoides homogéneos es el número inicial de células. Si se agregan muy pocas células, los esferoides no se forman; si se agrega un exceso de células, los esferoides pueden crecer desordenadamente o morir por falta de oxígeno o nutrientes en el núcleo.

Los rangos más comunes de número de células adecuados para obtener esferoides homogéneos, reproducibles y estables oscilan entre 5,000 y 25,000, pero esto depende del tipo celular. En el caso de la línea celular de cáncer de colon (Caco-2), el número adecuado de células es de 20,000 y se obtienen a las 96 horas de incubación en condiciones de formación (Figura 4).

El tiempo de incubación y de agitación (en el caso de usarse placas de ultra baja adherencia) son también factores cruciales para la obtención de los esferoides (Figura 5).

### ¿Para qué se usan?

Los esferoides son un modelo de estudio prometedor, estos permiten investigar procesos como la muerte celular (apoptosis o necrosis), la invasión de tejidos o la resistencia a la quimioterapia en modelos de cáncer (Jensen & Teng, 2020).

Además, los esferoides se utilizan para probar compuestos naturales, como extractos de plantas, que podrían convertirse en nuevos tratamientos.

Son un modelo prometedor para usarse en la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos antitumorales, al simular el microambiente tumoral posibilitan un análisis en condiciones más cercanas al comportamiento tumoral y su respuesta a diferentes nutrientes o la efectividad de diferentes tratamientos (Piehler et al., 2020) (Figura 6).

### Ventajas del uso de esferoides como modelo

El estudio del cáncer y de nuevos tratamientos contra este grupo de enfermedades se ha realizado tradicionalmente en cultivos celulares 2D o en modelos animales. Sin

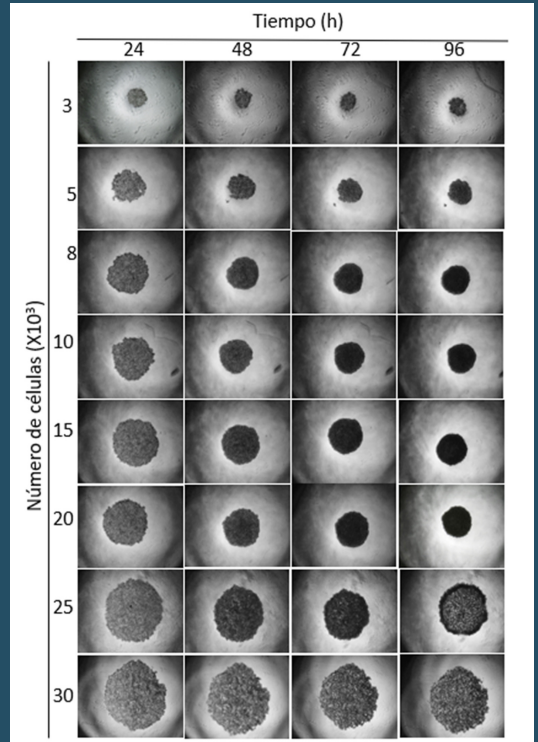


Figura 4. Formación de esferoides con diferentes cantidades de células iniciales a lo largo de 96 horas.

embargo, ambos tienen limitaciones: los cultivos 2D no reproducen la organización de un tumor y los estudios en animales son costosos, tardados y muchas veces no reflejan con precisión la respuesta en humanos.

En este sentido, los esferoides ofrecen ventajas importantes (Dhandapani, Siddiqui, Karadkar, & Tayalia, 2023; Lee & Kim, 2021; Nayak, Bentivoglio, Varani, & Signore, 2023; Yadav et al., 2025):

**Mayor significado biológico:** imitan mejor la forma en que las células se organizan dentro de un tumor, con zonas activas en la periferia y células con poca oxigenación en el centro.

**Mejor predicción de resultados clínicos:** al recrear gradientes de oxígeno, nutrientes y desechos, los esferoides permiten estudiar cómo reaccionan las células a los fármacos en condiciones más parecidas a las del cuerpo humano.

**Menor costo y mayor accesibilidad:** su producción es más sencilla y económica que la de modelos animales, lo que facilita realizar más pruebas en etapas tempranas de investigación.

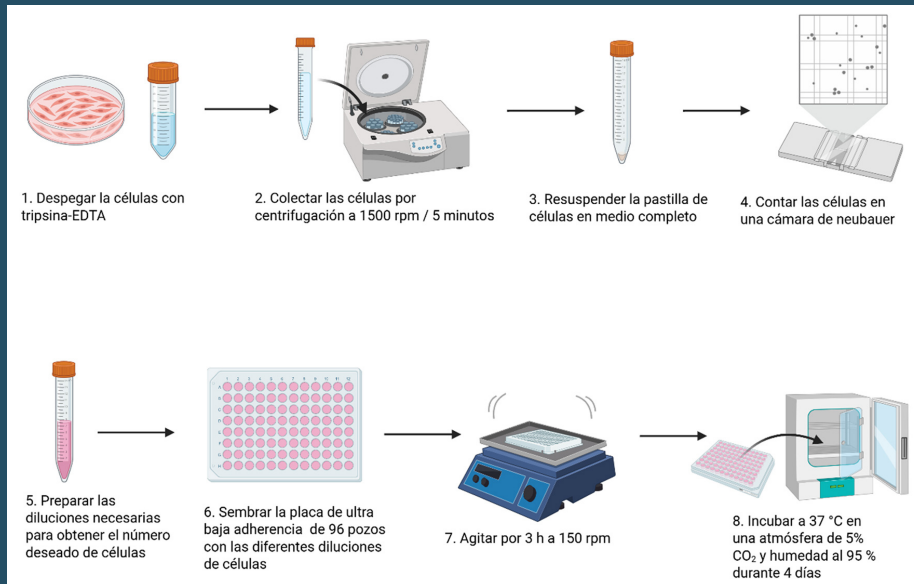


Figura 5. Procedimiento para la obtención de esferoides en placas de ultra baja adherencia.

**Reducción del uso de animales de laboratorio:** permiten descartar compuestos poco efectivos o muy tóxicos antes de avanzar a pruebas *in vivo*, contribuyendo a una investigación más ética.

**Versatilidad experimental:** pueden combinarse con diferentes tipos de células (inmunes, fibroblastos, endoteliales) para crear modelos más

complejos que simulan mejor el microambiente tumoral.

### Conclusión

Los esferoides constituyen un modelo de cultivo 3D innovador y de gran relevancia para la investigación oncológica. Su capacidad para imitar las condiciones fisiológicas de un tumor, incluyendo la existencia de gradientes

de oxígeno, nutrientes y desechos, los convierte en una herramienta valiosa para estudiar procesos celulares complejos, como la proliferación, la apoptosis, la invasión y la resistencia a tratamientos.

Su versatilidad experimental y menor costo en comparación con modelos animales, los posiciona como una alternativa ética y eficiente para la evaluación de fármacos y compuestos naturales con potencial anticanceroso. Por estas razones, los esferoides se consolidan como un modelo clave para avanzar hacia el desarrollo de terapias más seguras y efectivas contra el cáncer.

### Referencias

Decarli, M. C., Amaral, R., Santos, D. P. D., Tofani, L. B., Katayama, E., Rezende, R. A., . . . Moraes, A. M. (2021). Cell spheroids as a versatile research platform: formation mechanisms, high throughput production, characterization and applications. *Biofabrication*, 13(3). doi:10.1088/1758-5090/abe6f2

Dhandapani, H., Siddiqui, A., Karadkar, S., & Tayalia, P. (2023). In Vitro 3D Spheroid Model Preserves Tumor Microenvironment of Hot and Cold Breast Cancer Subtypes. *Adv Healthc Mater*, 12(21), e2300164. doi:10.1002/adhm.202300164

Guimaraes, A. P. P., Calori, I. R., Bi, H., & Tedesco, A. C. (2024). SpheroMold: modernizing the hanging drop method for spheroid culture. *Front Drug Deliv*, 4, 1397153. doi:10.3389/fddev.2024.1397153

Jensen, C., & Teng, Y. (2020). Is It Time to Start Transitioning From 2D to 3D Cell Culture? *Front Mol Biosci*, 7, 33. doi:10.3389/fmolb.2020.00033

Lee, K. H., & Kim, T. H. (2021). Recent Advances in Multicellular Tumor Spheroid Generation for Drug Screening. *Biosensors (Basel)*, 11(11). doi:10.3390/bios11110445

Nayak, P., Bentivoglio, V., Varani, M., & Signore, A. (2023). Three-Dimensional In Vitro Tumor Spheroid Models for Evaluation of Anticancer Therapy: Recent Updates. *Cancers (Basel)*, 15(19). doi:10.3390/cancers15194846

Piehler, S., Wucherpennig, L., Tansi, F. L., Berndt, A., Quaas, R., Teichgraber, U., & Hilger, I. (2020). Hyperthermia affects collagen fiber architecture and induces apoptosis in pancreatic and fibroblast tumor hetero-spheroids in vitro. *Nanomedicine*, 28, 102183. doi:10.1016/j.nano.2020.102183

Yadav, C., Evtushenko, A. S., Popov, A. B., Torres, B. L., Ahmed, I., Dvinskikh, L., . . . Fruk, L. (2025). A 3D spheroid model for assessing nanocarrier-based drug delivery to solid tumors. *NPJ Biomed Innov*, 2(1), 37. doi:10.1038/s44385-025-00041-x

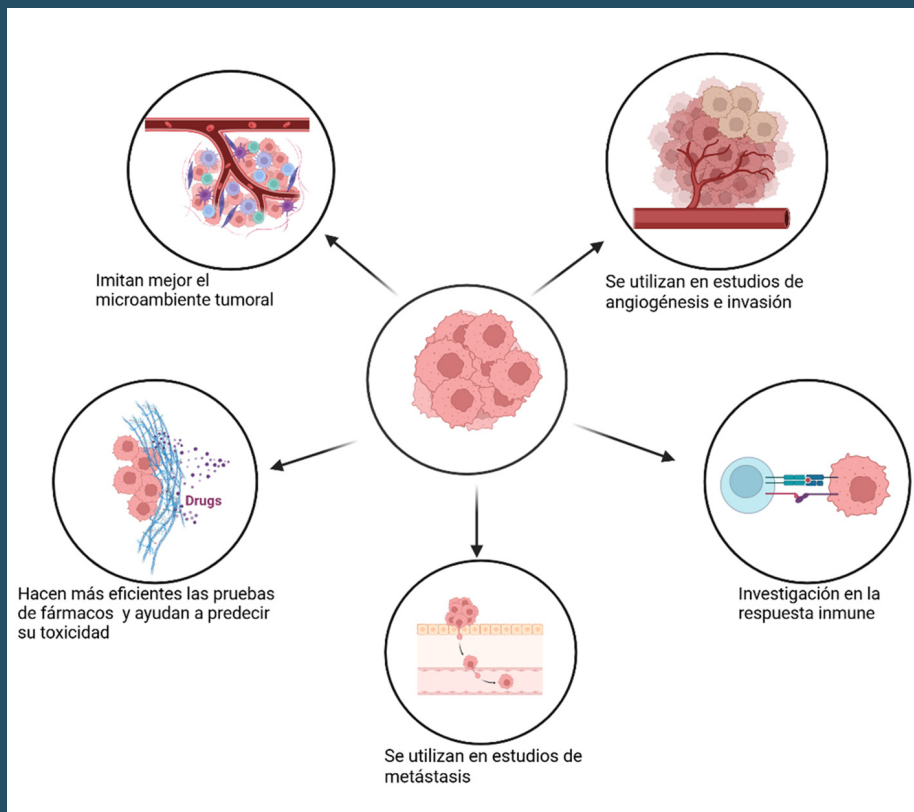


Figura 6. Potenciales aplicaciones de los esferoides como modelo en la investigación biomédica.