

Impacto de la microgravedad en la formación de esferoides y su aplicación médica

Robert Alexander Cuadrado Guevara¹, Jhan Sebastián Saavedra Torres^{2*}, María Virginia Pinzón-Fernández³

1. Universidad Tecnológica de Pereira (UTP), Pereira, Risaralda, Colombia. <https://orcid.org/0000-0001-6599-7225>
2. Integrante de Corporación Del Laboratorio al Campo, Universidad del Cauca, Popayán. Cauca, Colombia. <https://orcid.org/0009-0002-3643-1737>
3. Bacterióloga e investigadora en educación médica, Universidad del Cauca, Popayán. Cauca, Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-4701-551X>

***Autor de correspondencia:**

Jhan Sebastián Saavedra Torres
jhansaavedra2020@gmail.com

RESUMEN

La microgravedad ha emergido como un entorno clave para la investigación biomédica, especialmente en el estudio de la formación de esferoides multicelulares, estructuras tridimensionales que replican de manera más fiel los tejidos vivos que los cultivos celulares tradicionales en dos dimensiones. Observado por primera vez en la Estación Espacial Internacional, este fenómeno abre nuevas posibilidades en la ingeniería de tejidos, la medicina regenerativa y el tratamiento del cáncer. En condiciones de microgravedad, las células cancerosas forman esferoides más grandes y proliferan de manera más agresiva que las células sanas, lo que facilita el estudio de la metástasis y las vías de resistencia a tratamientos. Además, se ha descubierto que la microgravedad puede incrementar la sensibilidad de las células tumorales a la quimioterapia, abriendo la puerta a tratamientos más efectivos. Aunque existen desafíos técnicos, como la viabilidad prolongada de los esferoides y la formación de burbujas de aire durante el cultivo, los avances continúan y prometen revolucionar la medicina regenerativa, mejorando la producción de tejidos para trasplantes y optimizando tratamientos contra el cáncer y enfermedades metabólicas.

Palabras clave: Microgravedad, Esferoides celulares, Neoplasias, Quimioterapia, Regulación de la expresión génica.

ABSTRACT

Microgravity has emerged as a critical environment for biomedical research, particularly in the study of multicellular spheroid formation, three-dimensional structures that more accurately replicate living tissues compared to traditional two-dimensional cell cultures. First observed aboard the International Space Station, this phenomenon opens new possibilities in tissue engineering, regenerative medicine, and cancer treatment. Under microgravity conditions, cancer cells form larger spheroids and proliferate more aggressively than healthy cells, facilitating the study of metastasis and resistance pathways to treatments. Furthermore, microgravity has been shown to increase the sensitivity of tumor cells to chemotherapy, potentially leading to more effective treatments. Although technical challenges persist, such as the long-term viability of spheroids and air bubble formation during culture, ongoing advances hold promises to revolutionize regenerative medicine, enhance tissue production for transplantation, and optimize treatments for cancer and metabolic diseases.

Keywords: Microgravity, Cell spheroids, Neoplasms, Chemotherapy, Gene expression regulation.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, la exploración espacial ha experimentado avances notables, impulsados tanto por agencias gubernamentales como por empresas privadas. Este progreso ha democratizado el acceso al espacio y ha ampliado significativamente los horizontes de la ciencia y la tecnología. La exploración espacial no solo busca resolver desafíos globales en la Tierra, sino también sentar las bases para una posible expansión humana hacia otros planetas. Según algunos estudios, esta expansión podría mejorar significativamente la supervivencia a largo plazo de la humanidad (Ebnerasuly *et al.*, 2017; Shen *et al.*, 2021; van den Nieuwenhof *et al.*, 2024).

Sin embargo, estos logros también traen consigo una serie de riesgos asociados con las condiciones extremas del espacio, especialmente en lo que respecta a la salud humana. La medicina y la biología aeroespaciales han identificado varios peligros inherentes a la exposición prolongada a la microgravedad. Esta condición puede causar alteraciones fisiológicas severas, incluyendo pérdida de masa ósea y muscular, trastornos del sistema cardiovascular, problemas neurológicos y cambios en la función inmunológica (Lei *et al.*, 2011; Ebnerasuly *et al.*, 2017; Shen *et al.*, 2021).

A pesar de estos desafíos, el entorno espacial ofrece una oportunidad única para estudiar estos procesos en condiciones aceleradas. Esto puede proporcionar conocimientos valiosos para el tratamiento de enfermedades en la Tierra. En este contexto, la ingeniería de tejidos se destaca como una tecnología clave para la investigación biomédica espacial. La microgravedad facilita la formación de tejidos tridimensionales sin necesidad de estructuras de soporte, un fenómeno que tiene el potencial de revolucionar la medicina espacial (Lei *et al.*, 2011; Grimm *et al.*, 2018; van den Nieuwenhof *et al.*, 2024). La ingeniería de tejidos no solo promete avances en la creación de tejidos artificiales para tratamientos médicos, sino que también podría ofrecer soluciones a los problemas biológicos derivados de la exposición prolongada al espacio. Con estos desarrollos, se espera mejorar tanto la salud y la seguridad de los astronautas como obtener beneficios tangibles para la medicina en la Tierra (Lei *et al.*, 2011; Grimm *et al.*, 2018; van den Nieuwenhof *et al.*, 2024). Así, la exploración espacial no es solo una frontera emocionante para la ciencia y la tecnología, sino también una fuente de innovaciones que pueden transformar significativamente la atención médica y las capacidades de investigación en nuestro planeta (Shen *et al.*, 2021; van den Nieuwenhof *et al.*, 2024).

METODOLOGÍA

En el marco de esta revisión temática, se realizó un análisis de 243 artículos científicos relacionados con los efectos de la microgravedad en la biología celular y el cáncer. Para identificar los estudios más relevantes, se llevó a cabo un proceso de selección riguroso, seleccionando 49 artículos que abordaron diversos aspectos de la formación de esferoides multicelulares (MCS, del inglés *multicellular spheroids*), los cambios celulares inducidos por la microgravedad, y la respuesta de las células cancerosas a los tratamientos quimioterapéuticos bajo condiciones de microgravedad, con énfasis en los mecanismos moleculares y celulares involucrados.

La búsqueda de información se realizó en bases de datos científicas como PubMed y Nature, utilizando términos específicos relacionados con la biología celular, microgravedad, cáncer y terapia quimioterapéutica. Se incluyeron estudios que investigaron tanto en la Estación Espacial Internacional (ISS, del inglés *International Space Station*) como en plataformas terrestres diseñadas para simular

microgravedad, garantizando una visión amplia y comparativa de los efectos de la microgravedad en diferentes entornos.

Para minimizar el sesgo informativo, solo se incluyó literatura científica verificada y relevante, publicada entre 2000 y 2023. En el proceso de selección, se emplearon criterios de inclusión y exclusión estrictos, priorizando estudios experimentales, revisiones sistemáticas y metaanálisis que aportaran evidencia robusta. Esta metodología tiene como objetivo proporcionar una visión integral de los avances más recientes en el campo de la microgravedad aplicada a la investigación biomédica, particularmente en la comprensión de la biología del cáncer y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Para garantizar la transparencia y la reproducibilidad del proceso, se siguieron las directrices del protocolo PRISMA (siglas del inglés *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), que facilitó la organización y el análisis sistemático de los datos.

FORMACIÓN DE ESFEROIDES Y SU APLICACIÓN EN LA INGENIERÍA DE TEJIDOS

La microgravedad ofrece un entorno único que ha demostrado alterar significativamente las interacciones celulares, lo cual es de gran importancia para la ingeniería de tejidos y la biotecnología espacial. La capacidad de las células para formar MCS en microgravedad abre nuevas posibilidades para la producción de tejidos y la investigación biomédica (West, 2000; Grimm et al., 2018; Wubshet et al., 2024). Un MCS es una estructura formada por células del mismo tipo, que imita de manera más precisa el ambiente *in vivo* que las culturas celulares bidimensionales tradicionales. Esta característica de los esferoides ha convertido a la microgravedad en una herramienta poderosa para la investigación médica, debido a que permite estudiar procesos biológicos que no podrían observarse en condiciones de gravedad normal (Tinevez et al., 2009; Nabavi et al., 2009).

Formación de esferoides en microgravedad

La formación de MCS en microgravedad fue observada por primera vez en 1997 en un estudio realizado en la ISS, utilizando el sistema de cultivo celular rotatorio (RCCS) de la NASA (siglas del inglés, *National Aeronautics and Space Administration*) (Garbacki et al., 2023; Altaie et al., 2024; Di Filippo et al., 2024). Este sistema permite que las células se agrupen espontáneamente, creando estructuras tridimensionales sin la necesidad de un soporte externo. La microgravedad induce la aglutinación celular, lo que facilita la formación de esferoides, un fenómeno que no ocurre de manera tan eficiente en la gravedad terrestre (Tang et al., 2017; Garbacki et al., 2023; Altaie et al., 2024). En estos entornos, las células parecen agruparse para formar esferoides, y su capacidad de autorregulación y diferenciación aumenta significativamente. Sin embargo, aunque la microgravedad facilita la formación de MCS, aún no se comprende completamente el mecanismo molecular exacto detrás de este proceso (Baglio et al., 2013; Garbacki et al., 2023).

Mecanismos moleculares de la formación de esferoides

La inhibición de proteínas clave como la E-cadherina y la C-Src tiene un impacto directo en la formación de esferoides en microgravedad. La E-cadherina, una proteína esencial para la adhesión celular, facilita la formación de esferoides cuando se bloquea, promoviendo que las células se agrupen y formen estas estructuras tridimensionales. Por el contrario, la inhibición de C-Src, una proteína que regula diversas funciones celulares, impide este proceso, lo que sugiere su papel crucial en la organización y crecimiento

celular en microgravedad. Además de la E-cadherina y la C-Src, otras proteínas como fibronectina, β -catenina y vinculina son fundamentales para la adherencia celular y el crecimiento tridimensional en microgravedad (Maier et al., 2015; Thiel et al., 2019; Green et al., 2021).

En entornos de microgravedad, como los experimentos realizados en la ISS y en simuladores de microgravedad, las células experimentan una reconfiguración del citoesqueleto en respuesta a los cambios gravitacionales. Este fenómeno sugiere que el citoesqueleto actúa como un sensor de gravedad. En microgravedad, la distribución de actina, una proteína estructural clave del citoesqueleto, cambia de una forma orientada hacia la membrana celular a una configuración más esférica y centrada en el núcleo. Este ajuste en la arquitectura del citoesqueleto podría ser clave en la formación de esferoides y otras estructuras tridimensionales. Estudios de células madre, condrocitos y osteoblastos corroboran esta teoría, mostrando cómo la reorganización del citoesqueleto favorece la organización tridimensional en microgravedad (Prasain & Stevens, 2009; Janmaleki et al., 2016).

La actina, junto con otras proteínas del citoesqueleto como la tubulina, se reconfigura para adaptarse a la falta de gravedad, lo que permite a las células mantener su integridad estructural y funcional. Esta reconfiguración no solo es crítica para la formación de esferoides, sino también para otros procesos celulares fundamentales como la migración, la división y la diferenciación celular. La capacidad del citoesqueleto para actuar como un sensor y adaptador a las condiciones de microgravedad subraya la plasticidad y adaptabilidad de las células, lo que tiene importantes implicaciones para la biología espacial y la medicina regenerativa (Maier et al., 2015; Thiel et al., 2019; Green et al., 2021).

Diferencias entre células tumorales y células sanas en microgravedad

En condiciones de microgravedad, las células tumorales responden de manera distinta a las células sanas. Las células tumorales tienen una capacidad superior para formar esferoides de mayor tamaño, acompañada de una proliferación celular acelerada, en comparación con las células sanas, que generan esferoides más pequeños con un crecimiento limitado. Este comportamiento es especialmente notorio en las células de cáncer de tiroides, que, tras varias semanas de cultivo en microgravedad, desarrollan esferoides voluminosos con un mayor número de células. Por el contrario, las células sanas presentan esferoides de tamaño reducido, sin proliferación adicional significativa, lo que indica que la microgravedad influye de forma diferencial en la biología de las células tumorales y las no tumorales (Riwaldt et al., 2016; Grimm et al., 2022; van den Nieuwenhof et al., 2024). Los factores angiogénicos y de crecimiento, como VEGFA, IL-6 e IL-17, están regulados al alza en las células tumorales en microgravedad, lo que favorece su crecimiento, supervivencia y capacidad para formar esferoides grandes. Estos factores participan en la creación de nuevos vasos sanguíneos y en la modulación de procesos inflamatorios, lo que potencia la proliferación celular y aumenta la resistencia de las células tumorales a las condiciones de estrés asociadas con la microgravedad. La elevación de estos factores resalta la capacidad de las células tumorales para adaptarse y proliferar en un ambiente que limita el crecimiento celular de las células sanas, sugiriendo que la microgravedad puede facilitar el comportamiento maligno de los tumores (Monti et al., 2021; Graf et al., 2024; van den Nieuwenhof et al., 2024).

Este fenómeno tiene implicaciones significativas para la investigación biomédica, pues la microgravedad puede utilizarse como un modelo experimental para estudiar el comportamiento de los tumores en un entorno que simula las condiciones espaciales *in vivo*. En microgravedad, los tumores muestran características similares a las observadas en el cuerpo humano, lo que proporciona una plataforma ideal

para el desarrollo de tratamientos anticancerígenos. La aceleración del crecimiento tumoral en este entorno permite simular condiciones donde las células tumorales se desarrollan bajo alteración gravitacional, lo que abre nuevas posibilidades para investigar las vías moleculares que impulsan su crecimiento en estos contextos (Warnke et al., 2014; Monti et al., 2021; Graf et al., 2024). Además, la rápida adaptación de las células tumorales a las condiciones de microgravedad facilita la identificación de nuevas vías terapéuticas y la evaluación de fármacos destinados a inhibir este crecimiento acelerado. La capacidad de las células tumorales para prosperar en microgravedad sugiere que este entorno puede utilizarse como plataforma para probar la eficacia de tratamientos dirigidos a frenar este crecimiento descontrolado, lo que es esencial para el diseño de terapias más efectivas y específicas. En este contexto, el estudio de los tumores en microgravedad representa una vía innovadora para avanzar en el desarrollo de tratamientos anticancerígenos, abriendo nuevas posibilidades para la lucha contra el cáncer en condiciones extremas (Smyrek et al., 2019; Monti et al., 2021; Graf et al., 2024; van den Nieuwenhof et al., 2024).

Aplicaciones terapéuticas: producción de esferoides para trasplante

El uso de microgravedad para producir MCS tiene aplicaciones potenciales en la medicina regenerativa, especialmente en el campo de los trasplantes de tejidos (Pao et al., 2017; Imura et al., 2019; Li et al., 2022; Zeger et al., 2024). Por ejemplo, la producción de esferoides de células beta pancreáticas en condiciones de microgravedad ha demostrado una mejora significativa en la viabilidad y funcionalidad de los esferoides, en comparación con las células cultivadas en dos dimensiones. Estos esferoides mostraron un mejor desempeño al ser trasplantados en ratones diabéticos, mejorando los niveles de glucosa de manera más eficiente que los cultivos bidimensionales. Este hallazgo sugiere que la microgravedad puede optimizar la producción de tejidos para trasplantes, ofreciendo una solución más eficiente y viable para la terapia de enfermedades metabólicas como la diabetes (Li et al., 2022; Zeger et al., 2024).

Además, la producción de esferoides de células madre pluripotentes para aplicaciones como la creación de cardiomiocitos o tejidos hepáticos ha mostrado un aumento en la proliferación y la viabilidad celular. En un experimento realizado por Johnson et al. (2022), al exponer células madre pluripotentes humanas a microgravedad durante su diferenciación en cardiomiocitos, la pureza celular aumentó al 99%, con un incremento de 1.5 a 4 veces en la producción de cardiomiocitos funcionales. Este avance es crucial para la creación de modelos más representativos de órganos humanos para investigación y terapias regenerativas (Imura et al., 2019; Li et al., 2022). El potencial de la microgravedad para mejorar la medicina regenerativa es significativo, permitiendo avances en la creación de tejidos artificiales y ofreciendo soluciones innovadoras para problemas biológicos derivados de la exposición prolongada al espacio. Al optimizar la viabilidad y funcionalidad de los esferoides, la microgravedad podría revolucionar el campo de los trasplantes de tejidos y mejorar el tratamiento de diversas enfermedades (Pao et al., 2017; Imura et al., 2019; Li et al., 2022; Zeger et al., 2024).

Desafíos y oportunidades en la producción de esferoides

A pesar de los avances prometedores en la formación de MCS en microgravedad, existen varios desafíos técnicos que deben superarse para optimizar su producción y facilitar su aplicación en entornos clínicos. Uno de los principales problemas es la formación de burbujas de aire durante el proceso de cultivo, las cuales pueden interferir con la homogeneidad y el tamaño de los esferoides, afectando su viabilidad y

funcionalidad. Estas burbujas pueden dificultar el crecimiento y la cohesión celular, impidiendo la formación adecuada de estructuras tridimensionales (Unsworth & Lelkes, 1998; Hu & Li, 2019; Ben Amar *et al.*, 2023; Van Ombergen *et al.*, 2023). Además, la viabilidad a largo plazo de los esferoides sigue siendo un desafío. A medida que los esferoides crecen, requieren un suministro adecuado de nutrientes y la eliminación de desechos, lo que puede ser difícil de mantener en sistemas cerrados durante períodos prolongados, especialmente en condiciones de microgravedad (Hu & Li, 2019; Ben Amar *et al.*, 2023).

A pesar de estos retos, también existen oportunidades significativas para mejorar la producción de esferoides. Se han desarrollado métodos innovadores para eliminar las burbujas de aire en los sistemas de cultivo, lo que no solo mejora la calidad y el tamaño de los esferoides, sino que también facilita la reproducibilidad de los experimentos (Cavanagh *et al.*, 2005; Hu & Li, 2019; Grimm & Hemmersbach, 2022). Estas técnicas están permitiendo un mayor control sobre las condiciones de cultivo y ofreciendo soluciones viables para la producción a gran escala de esferoides con características más uniformes. Además, la microgravedad ofrece un entorno único que fomenta la autoorganización y la cohesión celular, lo cual puede ser aprovechado para mejorar la formación de esferoides y su utilidad en aplicaciones como trasplantes de tejidos o modelos de enfermedades (Unsworth & Lelkes, 1998; Hu & Li, 2019).

La superación de estos desafíos técnicos, combinada con el potencial único que ofrece la microgravedad, abre la puerta a nuevas oportunidades en la medicina regenerativa, permitiendo la producción más eficiente y controlada de esferoides para una amplia gama de aplicaciones terapéuticas (Grimm & Hemmersbach, 2022).

Implicaciones médicas y futuras direcciones

La capacidad de la microgravedad para inducir la formación de MCS funcionales tiene implicaciones significativas para la medicina regenerativa, modelos de enfermedades y la investigación en terapias anticancerígenas. La formación de esferoides a partir de células madre o células especializadas podría revolucionar el tratamiento de enfermedades degenerativas y la creación de órganos para trasplantes. Además, la investigación sobre cómo las células responden a la microgravedad podría abrir nuevas vías para desarrollar tratamientos más efectivos para enfermedades como el cáncer, donde la respuesta celular en microgravedad podría ayudar a mejorar la precisión de los fármacos (Cavanagh *et al.*, 2005; Ru *et al.*, 2024).

A medida que la investigación en microgravedad continúa, será crucial optimizar los métodos de cultivo y entender mejor los mecanismos celulares involucrados. La tecnología de bioprinting y la ingeniería de tejidos híbridos que combinan esferoides en plataformas de microgravedad podrían ser el próximo paso hacia la creación de órganos funcionales completos y modelos más precisos para la investigación médica (Baran *et al.*, 2022; Ru *et al.*, 2024).

Efectos de la microgravedad en procesos biológicos del cáncer

La exposición a microgravedad, ya sea real durante vuelos espaciales o simulada en la Tierra, influye significativamente en diversos procesos biológicos relevantes para el cáncer. Estos incluyen el crecimiento celular, la migración, la apoptosis y la formación de MCS (Baran *et al.*, 2022; Grimm *et al.*, 2022). La microgravedad simulada se genera mediante dispositivos como clinostatos y máquinas de posicionamiento aleatorio que replican las condiciones de ingravidez (Kopp *et al.*, 2018; Baran *et al.*, 2022).

Uno de los aspectos más importantes es que la microgravedad, tanto real como simulada, altera el comportamiento de crecimiento de las células cancerosas, promoviendo la formación de agregados tridimensionales que imitan mejor las características de los tumores en el cuerpo humano. En particular, se ha observado que la exposición a microgravedad induce la formación de MCS en células como MCF-7, una línea celular de cáncer de mama humano, utilizada para estudiar la angiogénesis y la progresión metastásica. Además, proteínas como vinculina, paxilina y E-cadherina son fundamentales en este proceso, regulando la adhesión y la formación de esferoides (Corydon *et al.*, 2016; Baran *et al.*, 2022; Grimm *et al.*, 2022).

A nivel molecular, la microgravedad modifica la expresión de proteínas clave involucradas en la adhesión celular, alterando las interacciones entre las células tumorales y su microambiente. También parece influir en la secreción de exosomas, pequeñas vesículas utilizadas por las células para comunicarse, lo cual podría afectar la propagación de las células cancerosas y su resistencia a tratamientos. Estos efectos proporcionan una visión única del comportamiento de las células cancerosas en condiciones extremas, abriendo nuevas oportunidades para el desarrollo de terapias más efectivas y modelos más representativos para estudiar el cáncer en el espacio (Kopp *et al.*, 2018; Baran *et al.*, 2022).

Los análisis proteómicos han identificado más de 5900 proteínas involucradas en la formación de esferoides, con citocinas como IL-6 e IL-8 desempeñando roles importantes en este proceso. Estos descubrimientos ofrecen nuevas oportunidades para investigar los mecanismos moleculares detrás de la metástasis y la resistencia a fármacos en condiciones de microgravedad (Corydon *et al.*, 2016; Kopp *et al.*, 2018; Grimm *et al.*, 2022).

El análisis de exosomas ha mostrado que las células cancerosas alteran la cantidad y distribución de estos, lo que podría proporcionar nuevos biomarcadores para el diagnóstico y tratamiento del cáncer. La investigación en microgravedad está ampliando significativamente nuestra comprensión de la biología del cáncer, proporcionando nuevas oportunidades para el desarrollo de terapias anticancerígenas más efectivas (Kopp *et al.*, 2018a; Kopp *et al.*, 2018b; Baran *et al.*, 2022; Grimm *et al.*, 2022).

En particular, la microgravedad ha mostrado el potencial de modular la respuesta de las células cancerosas a la quimioterapia. Puede aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a los fármacos quimioterapéuticos al modificar la expresión de genes relacionados con proteínas del citoesqueleto, vías metabólicas y la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), factores clave en la resistencia a los tratamientos. Estos hallazgos sugieren que combinar la quimioterapia con la microgravedad simulada podría ser una estrategia prometedora para superar la resistencia y mejorar la eficacia del tratamiento (Jhala *et al.*, 2014; Krüger *et al.*, 2019; Prasanth *et al.*, 2020; Vora *et al.*, 2024). Los resultados preliminares han mostrado un aumento en la sensibilidad de las células a la quimioterapia, lo que sugiere que esta combinación podría ser una vía prometedora para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas contra el cáncer. Sin embargo, se necesita más investigación en sujetos humanos para refinar y avanzar en esta innovadora aproximación (Hughes-Fulford, 2001; Barkia *et al.*, 2024; Vora *et al.*, 2024).

CONCLUSIÓN

La formación de MCS en microgravedad representa un avance significativo en la ingeniería de tejidos y la investigación biomédica, con aplicaciones potenciales en medicina regenerativa, trasplantes de tejidos y terapias contra el cáncer. La microgravedad facilita la creación de estructuras tridimensionales de células, conocidas como esferoides, que imitan mejor los procesos biológicos *in vivo* que las culturas celulares

convencionales. Este fenómeno ha abierto nuevas posibilidades para estudiar el comportamiento celular en condiciones extremas, como las que se experimentan en el espacio.

Los estudios han mostrado que la microgravedad influye en las interacciones celulares, la organización del citoesqueleto y la expresión de proteínas clave involucradas en la formación de esferoides, lo que permite una mayor autorregulación y diferenciación celular. Sin embargo, aún existen desafíos técnicos, como la formación de burbujas de aire y la viabilidad a largo plazo de los esferoides, que deben ser superados para optimizar la producción y aplicación clínica de estos tejidos artificiales.

La microgravedad también ha revelado diferencias importantes en el comportamiento de las células tumorales, que muestran un crecimiento acelerado y una mayor resistencia a tratamientos, lo que sugiere que este entorno puede ser utilizado para estudiar el cáncer y desarrollar nuevos enfoques terapéuticos. En conjunto, la investigación en microgravedad tiene el potencial de transformar la medicina regenerativa, proporcionando nuevas estrategias para el tratamiento de enfermedades degenerativas, la creación de modelos de enfermedades más precisos y el desarrollo de terapias más efectivas, especialmente en el campo de la oncología.

Intereses en competencia. Los autores declaran no tener ningún interés en conflicto relacionado con el contenido de este trabajo.

Contribuciones. Los autores participaron activamente en la redacción del manuscrito y en el diseño de la estructura del tema. La investigación no contó con financiación externa. Todos los autores revisaron y aprobaron el contenido final del manuscrito.

Compromiso con la ética de publicación. Los autores se comprometen a cumplir con los principios éticos de publicación, garantizando la transparencia, la correcta atribución de los derechos de autor y el respeto a los estándares internacionales de ética académica. El trabajo se publica bajo una licencia de acceso abierto, asegurando el libre acceso y el uso responsable del contenido, siempre que se otorgue el crédito adecuado.

REFERENCIAS

- Altaie, S., Alrawi, A., Duan, X., et al. (2024). Exploring the impact of simulated microgravity on cellular DNA: A comparative analysis of cancer and normal cell lines. *Microgravity Science and Technology*, 36, 28. <https://doi.org/10.1007/s12217-024-10116-w>
- Baglio, S. R., Devescovi, V., Granchi, D., & Baldini, N. (2013). MicroRNA expression profiling of human bone marrow mesenchymal stem cells during osteogenic differentiation reveals Osterix regulation by miR-31. *Gene*, 527(1), 321-331. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.06.021>
- Baran, R., Wehland, M., Schulz, H., Heer, M., Infanger, M., & Grimm, D. (2022). Microgravity-related changes in bone density and treatment options: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8650. <https://doi.org/10.3390/ijms23158650>
- Barkia, B., Sandt, V., Melnik, D., Cortés-Sánchez, J. L., Marchal, S., Baselet, B., Baatout, S., Sahana, J., Grimm, D., Wehland, M., Schulz, H., Infanger, M., Kraus, A., & Krüger, M. (2024). The formation of stable lung tumor spheroids during random positioning involves increased estrogen sensitivity. *Biomolecules*, 14(10), 1292. <https://doi.org/10.3390/biom14101292>
- Ben Amar, M., Ciarletta, P., & Haas, P. A. (2023). Morphogenesis in space offers challenges and opportunities for soft matter and biophysics. *Communications Physics*, 6, 150. <https://doi.org/10.1038/s42005-023-01242-9>

- Cavanagh, P. R., Licata, A. A., & Rice, A. J. (2005). Exercise and pharmacological countermeasures for bone loss during long-duration space flight. *Gravitational and Space Biology Bulletin*, 18(2), 39-58.
- Corydon, T. J., Kopp, S., Wehland, M., Braun, M., Schütte, A., Mayer, T., Hülsing, T., Oltmann, H., Schmitz, B., Hemmersbach, R., & Grimm, D. (2016). Alterations of the cytoskeleton in human cells in space proved by life-cell imaging. *Scientific Reports*, 6, 20043. <https://doi.org/10.1038/srep20043>
- Di Filippo, E. S., Chiappalupi, S., Falone, S., et al. (2024). The MyoGravity project to study real microgravity effects on human muscle precursor cells and tissue. *npj Microgravity*, 10, 92. <https://doi.org/10.1038/s41526-024-00432-1>
- Ebnerasuly, F., Hajebrahimi, Z., Tabaie, S. M., & Darbouy, M. (2017). Effect of simulated microgravity conditions on differentiation of adipose derived stem cells towards fibroblasts using connective tissue growth factor. *Iranian Journal of Biotechnology*, 15(4), 241-251. <https://doi.org/10.15171/ijb.1747>
- Garbacki, N., Willems, J., Neutelings, T., et al. (2023). Microgravity triggers ferroptosis and accelerates senescence in the MG-63 cell model of osteoblastic cells. *npj Microgravity*, 9, 91. <https://doi.org/10.1038/s41526-023-00339-3>
- Graf, J., Schulz, H., Wehland, M., Corydon, T. J., Sahana, J., Abdelfattah, F., Wuest, S. L., Egli, M., Krüger, M., Kraus, A., Wise, P. M., Infanger, M., & Grimm, D. (2024). Omics studies of tumor cells under microgravity conditions. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 926. <https://doi.org/10.3390/ijms25020926>
- Green, M. J., Aylott, J. W., Williams, P., Ghaemmaghami, A. M., & Williams, P. M. (2021). Immunity in space: Prokaryote adaptations and immune response in microgravity. *Life (Basel)*, 11(2), 112. <https://doi.org/10.3390/life11020112>
- Grimm, D. (2021). Microgravity and space medicine. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), 6697. <https://doi.org/10.3390/ijms22136697>
- Grimm, D., & Hemmersbach, R. (2022). Translation from microgravity research to Earth application. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 10995. <https://doi.org/10.3390/ijms231910995>
- Grimm, D., Egli, M., Krüger, M., Riwaldt, S., Corydon, T. J., Kopp, S., Wehland, M., Wise, P., Infanger, M., Mann, V., & Sundaresan, A. (2018). Tissue engineering under microgravity conditions—Use of stem cells and specialized cells. *Stem Cells and Development*, 27(12), 787-804. <https://doi.org/10.1089/scd.2017.0242>
- Grimm, D., Schulz, H., Krüger, M., Cortés-Sánchez, J. L., Egli, M., Kraus, A., Sahana, J., Corydon, T. J., Hemmersbach, R., Wise, P. M., Infanger, M., Wehland, M. (2022). The fight against cancer by microgravity: The multicellular spheroid as a metastasis model. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(6), 3073. <https://doi.org/10.3390/ijms23063073>
- Grimm, D., Schulz, H., Krüger, M., Cortés-Sánchez, J. L., Egli, M., Kraus, A., Sahana, J., Corydon, T. J., Hemmersbach, R., Wise, P. M., Infanger, M., & Wehland, M. (2022). The fight against cancer by microgravity: The multicellular spheroid as a metastasis model. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(6), 3073. <https://doi.org/10.3390/ijms23063073>
- Hu, C., & Li, L. (2019). Melatonin plays a critical role in mesenchymal stem cell-based regenerative medicine in vitro and in vivo. *Stem Cell Research & Therapy*, 10(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1114-8>
- Hughes-Fulford, M. (2001). Changes in gene expression and signal transduction in microgravity. *Journal of Gravitational Physiology*, 8(1), P1-P4. PMID: 12638602
- Imura, T., Otsuka, T., Kawahara, Y., & Yuge, L. (2019). "Microgravity" as a unique and useful stem cell culture environment for cell-based therapy. *Regenerative Therapy*, 12, 2-5. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2019.03.001>
- Janmaleki, M., Pachenari, M., Seyedpour, S., et al. (2016). Impact of simulated microgravity on cytoskeleton and viscoelastic properties of endothelial cell. *Scientific Reports*, 6, 32418. <https://doi.org/10.1038/srep32418>
- Jhala, D. V., Kale, R. K., & Singh, R. P. (2014). Microgravity alters cancer growth and progression. *Current Cancer Drug Targets*, 14(4), 394-406. <https://doi.org/10.2174/1568009614666140407113633>
- Kopp, S., Krüger, M., Bauer, J., Wehland, M., Corydon, T. J., Sahana, J., Nassef, M. Z., Melnik, D., Bauer, T. J., Schulz, H., Schütte, A., Schmitz, B., Oltmann, H., Feldmann, S., Infanger, M., & Grimm, D. (2018). Microgravity affects thyroid cancer cells during the TEXUS-53 mission stronger than hypergravity. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(12), 4001. <https://doi.org/10.3390/ijms19124001>
- Kopp, S., Krüger, M., Feldmann, S., Oltmann, H., Schütte, A., Schmitz, B., Bauer, J., Schulz, H., Saar, K., Huebner, N., Wehland, M., Nassef, M. Z., Melnik, D., Meltendorf, S., Infanger, M., & Grimm, D. (2018). Thyroid cancer

- cells in space during the TEXUS-53 sounding rocket mission - The THYROID Project. *Scientific Reports*, 8(1), 10355. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28695-1>
- Krüger, M., Melnik, D., Kopp, S., Buken, C., Sahana, J., Bauer, J., Wehland, M., Hemmersbach, R., Corydon, T. J., Infanger, M., & Grimm, D. (2019). Fighting thyroid cancer with microgravity research. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(10), 2553. <https://doi.org/10.3390/ijms20102553>
- Lei, X. H., Ning, L. N., Cao, Y. J., Liu, S., Zhang, S. B., Qiu, Z. F., Hu, H. M., Zhang, H. S., Liu, S., & Duan, E. K. (2011). NASA-approved rotary bioreactor enhances proliferation of human epidermal stem cells and supports formation of 3D epidermis-like structure. *PLoS One*, 6(11), e26603. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026603>
- Li, J., Feng, X., & Wei, X. (2022). Modeling hypertrophic cardiomyopathy with human cardiomyocytes derived from induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Research & Therapy*, 13, 232. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02905-0>
- Maier, J. A., Cialdai, F., Monici, M., & Morbidelli, L. (2015). The impact of microgravity and hypergravity on endothelial cells. *Biomedical Research International*, 2015, 434803. <https://doi.org/10.1155/2015/434803>
- Monti, N., Masiello, M. G., Proietti, S., Catizone, A., Ricci, G., Harrath, A. H., Alwasel, S. H., Cucina, A., & Bizzarri, M. (2021). Survival pathways are differently affected by microgravity in normal and cancerous breast cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), 862. <https://doi.org/10.3390/ijms22020862>
- Nabavi, N., Khandani, A., Camirand, A., & Harrison, R. E. (2011). Effects of microgravity on osteoclast bone resorption and osteoblast cytoskeletal organization and adhesion. *Bone*, 49(5), 965-974. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.07.036>
- Otsuka, T., Imura, T., Nakagawa, K., Shrestha, L., Takahashi, S., Kawahara, Y., Sueda, T., Kurisu, K., & Yuge, L. (2018). Simulated microgravity culture enhances the neuroprotective effects of human cranial bone-derived mesenchymal stem cells in traumatic brain injury. *Stem Cells and Development*, 27(18), 1287-1297. <https://doi.org/10.1089/scd.2017.0299>
- Pao, S. I., Chien, K. H., Lin, H. T., Tai, M. C., Chen, J. T., & Liang, C. M. (2017). Effect of microgravity on the mesenchymal stem cell characteristics of limbal fibroblasts. *Journal of the Chinese Medical Association*, 80(9), 595-607. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.01.008>
- Prasain, N., & Stevens, T. (2009). The actin cytoskeleton in endothelial cell phenotypes. *Microvascular Research*, 77(1), 53-63. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2008.09.012>
- Prasanth, D., Suresh, S., Prathivadi-Bhayankaram, S., Mimlitz, M., Zetocha, N., Lee, B., & Ekpenyong, A. (2020). Microgravity modulates effects of chemotherapeutic drugs on cancer cell migration. *Life (Basel)*, 10(9), 162. <https://doi.org/10.3390/life10090162>
- Riwaldt, S., Bauer, J., Wehland, M., Slumstrup, L., Kopp, S., Warnke, E., Dittrich, A., Magnusson, N. E., Pietsch, J., Corydon, T. J., Infanger, M., & Grimm, D. (2016). Pathways regulating spheroid formation of human follicular thyroid cancer cells under simulated microgravity conditions: A genetic approach. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(4), 528. <https://doi.org/10.3390/ijms17040528>
- Ru, M., He, J., Bai, Y., Zhang, K., Shi, Q., Gao, F., Wang, Y., Li, B., & Shen, L. (2024). Integration of proteomic and metabolomic data reveals the lipid metabolism disorder in the liver of rats exposed to simulated microgravity. *Biomolecules*, 14(6), 682. <https://doi.org/10.3390/biom14060682>
- Shen, H., Cai, S., Wu, C., Yang, W., Yu, H., & Liu, L. (2021). Recent advances in three-dimensional multicellular spheroid culture and future development. *Micromachines (Basel)*, 12(1), 96. <https://doi.org/10.3390/mi12010096>
- Smyrek, I., Mathew, B., Fischer, S. C., Lissek, S. M., Becker, S., & Stelzer, E. H. K. (2019). E-cadherin, actin, microtubules, and FAK dominate different spheroid formation phases and important elements of tissue integrity. *Biology Open*, 8(1), bio037051. <https://doi.org/10.1242/bio.037051>
- Tang, Y., Xu, Y., Xiao, Z., et al. (2017). The combination of three-dimensional and rotary cell culture system promotes the proliferation and maintains the differentiation potential of rat BMSCs. *Scientific Reports*, 7, 192. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00087-x>
- Thiel, C. S., Tauber, S., Lauber, B., Polzer, J., Seebacher, C., Uhl, R., Neelam, S., Zhang, Y., Levine, H., & Ullrich, O. (2019). Rapid morphological and cytoskeletal response to microgravity in human primary macrophages. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(10), 2402. <https://doi.org/10.3390/ijms20102402>

- Tinevez, J. Y., Schulze, U., Salbreux, G., Roensch, J., Joanny, J. F., & Paluch, E. (2009). Role of cortical tension in bleb growth. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, 106(44), 18581-18586. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903353106>
- Unsworth, B., & Lelkes, P. (1998). Growing tissues in microgravity. *Nature Medicine*, 4, 901-907. <https://doi.org/10.1038/nm0898-901>
- van den Nieuwenhof, D. W. A., Moroni, L., Chou, J., et al. (2024). Cellular response in three-dimensional spheroids and tissues exposed to real and simulated microgravity: A narrative review. *npj Microgravity*, 10, 102. <https://doi.org/10.1038/s41526-024-00442-z>
- Van Ombergen, A., Chalupa-Gantner, F., Chansoria, P., Colosimo, B. M., Costantini, M., Domingos, M., Dufour, A., De Maria, C., Groll, J., Jungst, T., Levato, R., Malda, J., Margarita, A., Marquette, C., Ovsianikov, A., Petiot, E., Read, S., Surdo, L., Swieszkowski, W., Vozzi, G., Windisch, J., Zenobi-Wong, M., & Gelinsky, M. (2023). 3D bioprinting in microgravity: Opportunities, challenges, and possible applications in space. *Advanced Healthcare Materials*, 12(23), e2300443. <https://doi.org/10.1002/adhm.202300443>
- Vora, P. M., & Prabhu, S. (2024). Exploring the influence of microgravity on chemotherapeutic drug response in cancer: Unveiling new perspectives. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 28(9), e18347. <https://doi.org/10.1111/jcmm.18347>
- Warnke, E., Pietsch, J., Wehland, M., Bauer, J., Infanger, M., Görög, M., Hemmersbach, R., Braun, M., Ma, X., Sahana, J., & Grimm, D. (2014). Spheroid formation of human thyroid cancer cells under simulated microgravity: A possible role of CTGF and CAV1. *Cell Communication and Signaling*, 12, 32. <https://doi.org/10.1186/1478-811X-12-32>
- West, J. B. (2000). Physiology in microgravity. *Journal of Applied Physiology* (1985), 89(1), 379-384. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.1.379>
- Wubshet, N. H., Cai, G., Chen, S. J., et al. (2024). Cellular mechanotransduction of human osteoblasts in microgravity. *npj Microgravity*, 10, 35. <https://doi.org/10.1038/s41526-024-00386-4>
- Zeger, L., Barasa, P., Han, Y., Hellgren, J., Redwan, I. N., Reiche, M. E., Florin, G., Christoffersson, G., & Kozlova, E. N. (2024). Microgravity effect on pancreatic islets. *Cells*, 13(18), 1588. <https://doi.org/10.3390/cells13181588>