

# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



### El metabolismo del cáncer

**Cristina Muñoz-Pinedo**

**Grupo de Regulación de la Muerte Celular. Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL)**

#### Biografía

*Cristina Muñoz-Pinedo es licenciada en Biología por la Universidad de Sevilla. Realizó su tesis doctoral en Granada, en el Instituto de Parasitología y Biomedicina (CSIC), bajo la dirección de Abelardo López Rivas con quien estudió la muerte celular inducida por la inhibición del metabolismo de nucleótidos y por ligandos de muerte. Tras varias estancias en grupos que trabajaban en distintos aspectos de la muerte celular, realizó una estancia postdoctoral de 2002 a 2005 en San Diego (EEUU), en La Jolla Institute for Allergy and Immunology en el grupo de Doug Green, y posteriormente durante unos meses en St. Jude Children's Research Hospital en Memphis (EEUU). Durante este período estudió el papel de las mitocondrias como "víctimas" y ejecutoras de la apoptosis. Se incorporó en 2006 al Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL) como investigadora Miguel Servet donde dirige el grupo de Regulación de la Muerte Celular.*

#### Resumen

***El metabolismo del cáncer es diferente del de las células que no proliferan. Los oncogenes y los genes supresores de tumores modifican el metabolismo para adaptar el uso de nutrientes al crecimiento celular.***

#### Summary

***Cancer metabolism is different from metabolism of non-proliferating cells. Oncogenes and tumor suppressors regulate metabolism to couple nutrient consumption to cell growth.***

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: [http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/acercate-a-nuestros-cientificos\\_107](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107)

La mayoría de los tejidos utilizan la respiración mitocondrial para producir energía a partir de nutrientes. Sin embargo, en 1924, el que fuera posteriormente premio Nobel, Otto Warburg, observó que las células tumorales hacían algo diferente de lo que hacían los tejidos adyacentes. Las células tumorales usaban mucha más glucosa, y consumían mucho menos oxígeno. Esto le llevó a proponer que las células tumorales tenían el sistema respiratorio dañado, y que el cambio del metabolismo respiratorio al metabolismo fermentativo era causal en la tumorigénesis [1].

Posteriormente, con el descubrimiento de los oncogenes y los genes supresores de tumores, el metabolismo tumoral quedó bastante olvidado. Sin embargo, en los últimos años se ha producido una revolución porque hemos aprendido que la "transformación metabólica" está íntimamente ligada a la transformación oncogénica [2]. Cuando una célula se ve forzada a crecer y multiplicarse, tiene forzosamente que readaptar su metabolismo. La producción de ATP pasa a ser menos relevante que el uso de nutrientes para generar ácidos nucleicos, proteínas y ácidos grasos (Figura 1). Esto conlleva un aumento de la tasa glicolítica, que lleva asociada una mayor producción de ácido láctico. Según el tipo celular y el tipo de oncogenes, también se produce un aumento de la ruta de las pentosas fosfato y la síntesis de nucleótidos *de novo*, de la síntesis de proteínas y ribosomas, y de la síntesis de ácidos grasos y esteroides. Las células tumorales también aumentan el uso y el transporte de glucosa y de aminoácidos. En cambio, la respiración mitocondrial disminuye [3].

La posibilidad de explotar estos cambios metabólicos mediante el uso de fármacos con fines antitumorales está despertando un gran interés en los laboratorios biomédicos y en la industria farmacéutica. ¿Por qué pensamos que los inhibidores del metabolismo glicolítico podrían funcionar como terapia frente a algunos tumores? En primer lugar, las células tumorales captan más glucosa, y también captan más inhibidores de la glicólisis como la 2-desoxiglucosa. En esto se basa la técnica PET (tomografía por emisión de positrones) que permite visualizar muchos tumores usando como marcador un análogo de la glucosa. Sin embargo, otros muchos órganos captan estos análogos de glucosa, y otros tejidos necesitan glucosa para su funcionamiento. ¿Por qué son las células tumorales más sensibles a la falta de nutrientes? Todavía estamos intentando entenderlo, pero parece ser que la razón está en la incapacidad de las células tumorales de frenar el ciclo celular cuando no tienen suficientes nutrientes o energía [4]. De alguna manera, mientras que las células no transformadas adaptan su metabolismo y paran el crecimiento si no hay suficientes nutrientes, las células tumorales están

SEBBM  
SEBBM

Sociedad Española  
de Bioquímica y  
Biología Molecular

estimuladas para proliferar de forma incontrolada, y sufren un colapso cuando se quedan sin reservas. Esto provoca que entren en apoptosis [5].

En realidad, las terapias anti-metabólicas no son nuevas. De hecho, llevan muchos años usándose en la clínica. El fluorouracilo y otros análogos de nucleótidos, y el metotrexato, son inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos y funcionan porque causan más muerte en las células tumorales que en otros tejidos. Desgraciadamente, sin embargo, es posible que con las terapias anti-metabólicas ocurra lo mismo que con muchas formas de quimioterapia: que los efectos secundarios sean muy desagradables para el paciente. Entre otras cosas, probablemente un efecto secundario será la depresión del sistema inmune (como ocurre con el metotrexato), ya que muchas de las células del sistema inmune proliferan rápidamente y tienen un metabolismo muy parecido al de las células tumorales.

Por todo esto, actualmente intentamos comprender qué cambios metabólicos se asocian específicamente a qué tipos de tumores. En la década de la medicina personalizada también intentamos entender qué mutaciones oncogénicas dan lugar a cambios metabólicos específicos, y si estas mutaciones provocan sensibilidad a la falta de un nutriente concreto.

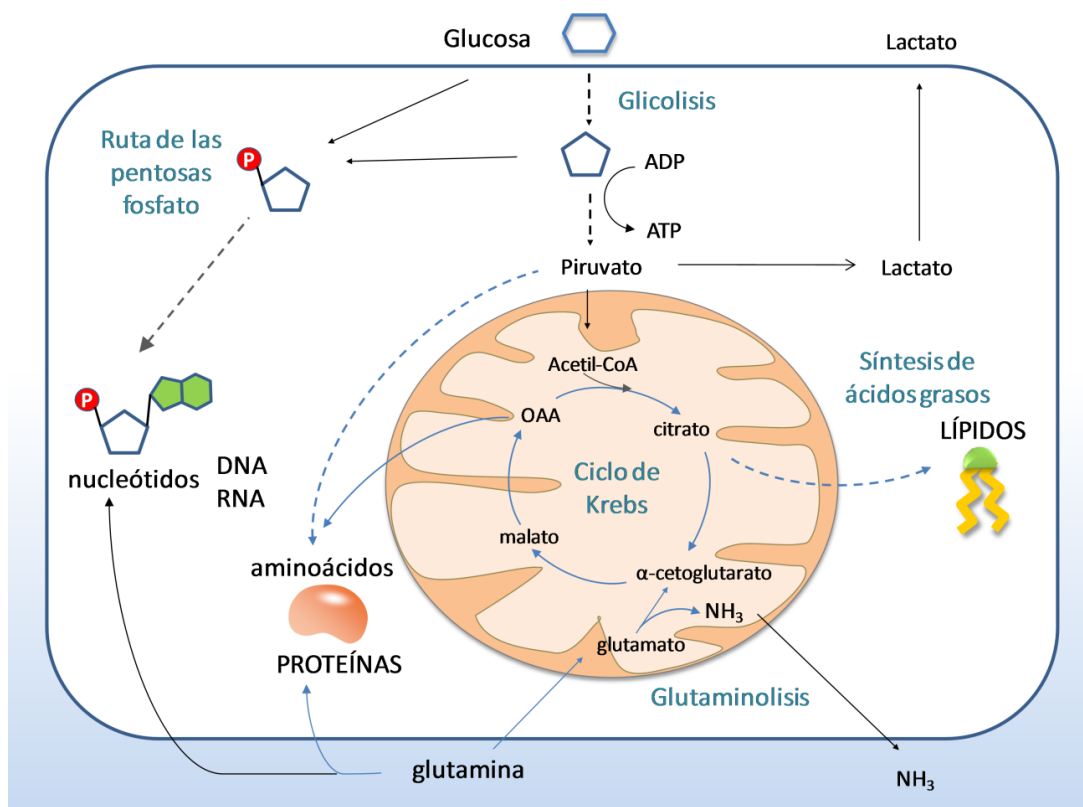
No sólo está resurgiendo el estudio del metabolismo de los tumores, sino que estamos redescubriendo en el siglo XXI nuevas rutas metabólicas y nuevas formas de regular las rutas conocidas. El estudio de las regulaciones alostéricas de los enzimas metabólicos está dando paso al estudio de la regulación de su expresión y de modificaciones posttranscripcionales como la fosforilación, glicosilación,

acetilación, que son consecuencia de la señalización ejercida por oncogenes y por señales extracelulares. Gracias a nuevas técnicas de metabolómica estamos comprendiendo mejor los flujos metabólicos en células vivas. Incluso se están desarrollando nuevas técnicas para poder visualizar *in vivo* en el laboratorio, e incluso en pacientes, los cambios en el metabolismo asociados a la formación de tumores.

En resumen, tenemos aún mucho por descubrir en el metabolismo del cáncer. Si no podemos atacar las moléculas directamente responsables de causar un tumor (los oncogenes), quizá sí que podamos inhibir los enzimas metabólicos que sean necesarios para mantener ese tumor.

**Referencias**

- 1) Warburg, O., On respiratory impairment in cancer cells. Science, 1956. 124: p. 269.
- 2) Vander Heiden, M.G., L.C. Cantley, and C.B. Thompson, Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. Science, 2009. 324(5930): p. 1029-33.
- 3) Willers, I.M. and J.M. Cuezva, Post-transcriptional regulation of the mitochondrial H(+)-ATP synthase: a key regulator of the metabolic phenotype in cancer. Biochim Biophys Acta, 2011. 1807(6): p. 543-51.
- 4) Jones, R.G. and C.B. Thompson, Tumor suppressors and cell metabolism: a recipe for cancer growth. Genes Dev, 2009. 23(5): p. 537-48.
- 5) El Mjiyad, N., et al., Sugar-free approaches to cancer cell killing. Oncogene, 2011. 30(3): p. 253-64.
- 6) www.cancer-metabolism.org



**Figura. El metabolismo de las células proliferativas**