

# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



### La flujómica en el estudio del cáncer

**Marta Cascante**

Grupo Biología de Sistemas Integrativa, Metabolómica y Cáncer de la Universidad de Barcelona

#### Biografía

La Doctora Marta Cascante (Barcelona, 1960) lidera el grupo Biología de Sistemas Integrativa, Metabolómica y Cáncer de la Universidad de Barcelona. En él se lleva a cabo una investigación interdisciplinar que combina técnicas propias de la Bioquímica, la Biología Molecular y la Bioinformática para el análisis integrado de sistemas biológicos. Sus principales líneas de investigación incluyen: (i) Metabolómica y flujómica: caracterización de las adaptaciones metabólicas asociadas al cáncer y otras enfermedades, en la búsqueda de biomarcadores y dianas terapéuticas; (ii) Análisis del control y la regulación de sistemas bioquímicos: desarrollo y aplicación de software para el análisis y modelaje de vías metabólicas a escala genómica mediante la integración de datos de metabolómica, proteómica y transcriptómica; (iii) Evaluación de productos naturales: caracterización del potencial de derivados de productos naturales como productos con alto valor añadido. El prestigio internacional de las investigaciones realizadas en el grupo de la Doctora Cascante le ha valido el reconocimiento con el premio ICREA Academia (2010) y la medalla Narcís Monturiol (2015). Este prestigio se ve reflejado tanto en su participación en múltiples proyectos europeos en el marco del programa H2020 (PHENOMENAL, HAEMMETABOLOME, MOGLYNET), como en una pujante actividad de colaboración con empresas e instituciones de diferentes países (ZYAGNUM, BIOMASLINIC, BIOCROSS, TAVARGENIX, MAYO CLINIC).

#### Resumen

**La reprogramación del metabolismo energético es una característica distintiva de las células tumorales y está íntimamente ligada a la transformación oncogénica. El metabolismo implica transporte y transformación de metabolitos a través de redes de procesos altamente regulados. Es por ello que el estudio de los cambios en la distribución de los flujos metabólicos es esencial para identificar los principales actores que orquestan la desregulación metabólica característica de las células tumorales. El análisis de la distribución de flujos metabólicos ha dado lugar a una nueva disciplina, llamada flujómica, que es de esperar permita desarrollar nuevos métodos diagnósticos y nuevas terapias para el tratamiento del cáncer.**

#### Summary

**The reprogramming of energy metabolism is a hallmark of tumor cells closely linked to the oncogenic transformation. Metabolism involves transportation and transformation of metabolites across complex networks of highly regulated processes. For this reason, the study of the changes in the distribution of metabolic fluxes is essential to identify the key players that orchestrate the tumor-related metabolic dysregulation. The analysis of the metabolic flux distributions has led to a new discipline called fluxomics, which will hopefully allow for the development of new diagnostic methods and new therapies for cancer treatment.**

<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)

#### Reprogramación metabólica en cáncer

El mantenimiento de una proliferación celular acelerada, característica esencial de los procesos cancerosos, requiere la alteración del metabolismo de las células tumorales. Esta reprogramación metabólica es necesaria para poder satisfacer las necesidades energéticas y de síntesis biomoléculas de las células neoplásicas, que son mayores que las de las células no proliferantes. El ejemplo paradigmático de esta reprogramación metabólica es el fenómeno por el cual las células tumorales priorizan la producción de energía mediante glicólisis anaeróbica incluso en condiciones de normoxia (efecto Warburg), aunque hoy en día existen muchas más evidencias de la existencia de una reprogramación metabólica tumoral. Por ello, el estudio de las diferencias entre el metabolismo de células sanas y tumorales puede ser una herramienta fundamental para encontrar dependencias metabólicas específicas de las células tumorales que puedan ser explotadas como dianas terapéuticas.

#### La flujómica

A la hora de abordar el estudio de la reprogramación metabólica tumoral, sin embargo, es necesario considerar que el metabolismo implica la transformación y el transporte de metabolitos a través de múltiples procesos regulados a distintos niveles y profundamente interconectados. Por ello, la determinación de la concentración estática de los metabolitos no aporta información suficiente acerca del estado metabólico de un sistema (una concentración baja de un metabolito, por ejemplo, puede verse debida a una disminución de su vía de síntesis o a un aumento de su vía de degradación, lo que tiene diferentes implicaciones a nivel celular).

SEBBM  
SEBBM

Sociedad Española  
de Bioquímica y  
Biología Molecular

Para obtener una visión de la dinámica de los procesos metabólicos que nos permita deducir no solo la concentración de un metabolito, sino también el estado de activación de la vía metabólica por la que éste se ha formado o se está consumiendo, ha surgido en los últimos años una nueva disciplina científica encargada de analizar la distribución de los flujos metabólicos y los cambios que en ellos se producen bajo diferentes estímulos. Esta disciplina, llamada flujómica, estudia el conjunto de flujos que conforman la red metabólica del sistema en estudio (el flujoma).

El uso de precursores metabólicos marcados con isótopos estables supone una herramienta muy efectiva para estudiar las características de los flujos metabólicos de un sistema biológico. En la mayor parte de los casos se utilizan sustratos marcados con isótopos de carbono  $^{13}\text{C}$ , también llamados sustratos trazadores, con los que se incuban las células durante un periodo determinado. Con el tiempo, estos sustratos trazadores son consumidos por las células, que los convierten, a través de los distintos flujos metabólicos, en otros metabolitos diferentes que incorporan la marca (en forma de isótopos de  $^{13}\text{C}$ ) proveniente del sustrato trazador original. Dependiendo de la ruta seguida por el trazador, los átomos de  $^{13}\text{C}$  se verán incorporados a los metabolitos sintetizados de una manera determinada, permitiendo deducir la vía metabólica que ha conducido a su formación.

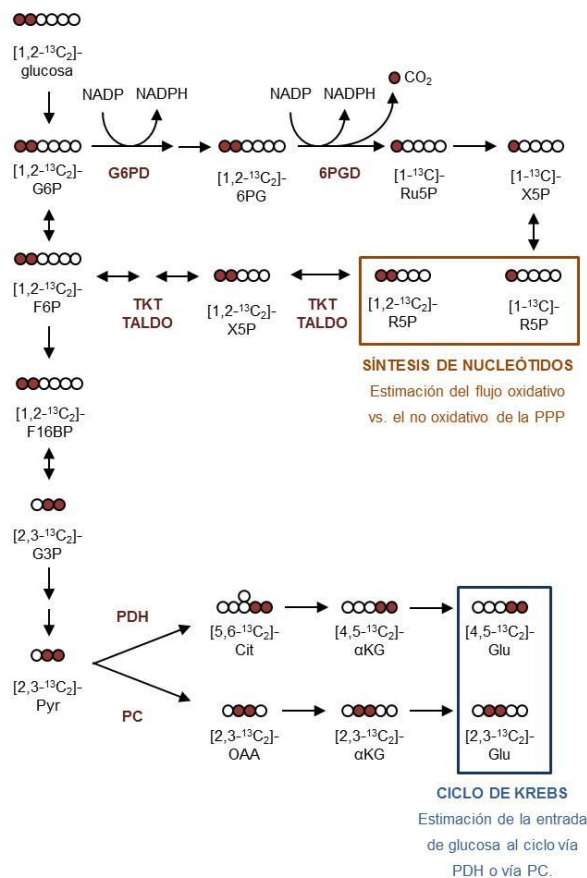
**La modelización metabólica**

La proporción de distintos isotopólogos (moléculas que únicamente difieren en su composición isotópica) en los metabolitos producidos a partir del sustrato marcado inicial, en combinación con medidas de producciones y consumos metabólicos, permite determinar de una manera fácil el estado de los flujos metabólicos o su importancia relativa en la síntesis de una determinada molécula. Esta aproximación, llamada análisis de la distribución de isotopólogos (MIDA), utiliza fórmulas sencillas que permiten determinar medidas relativas de flujos como función directa de medidas de enriquecimiento en marca. Sin embargo, cuando la complejidad de los cambios asociados a la propagación de marca es elevada, el modelo del sistema de reacciones a considerar se vuelve muy complejo, imposibilitando el uso de este tipo de fórmulas. En estos casos la resolución del sistema requiere el uso de herramientas matemáticas más avanzadas que suelen implicar la adición de restricciones adicionales, como por ejemplo la asunción del estado estacionario. El uso de herramientas computacionales se hace entonces imprescindible para construir modelos del metabolismo que predigan las distribuciones de flujos existentes.

Una de las estrategias más útiles en la predicción de flujos metabólicos tumorales es la utilización de modelos metabólicos a escala genómica (GSMMs). Estos modelos, que utilizan reconstrucciones de la totalidad del metabolismo humano realizadas a partir de bases de datos (como RECON2), son capaces de introducir restricciones más complejas basadas en información genómica, transcriptómica, metabolómica y flujómica. La introducción de estas restricciones permite predecir con precisión las diferentes dependencias metabólicas de los sistemas en estudio. Así, mediante estos modelos es posible detectar dianas terapéuticas específicas de las células tumorales, por lo que resultan muy valiosos en la definición de nuevas intervenciones capaces de disminuir la viabilidad de las células tumorales sin afectar a las células sanas.

**El estudio del metabolismo como estrategia en biomedicina**

Por todo ello, en el pasado reciente la comunidad científica ha abordado el estudio de la reprogramación metabólica asociada al cáncer con un renovado interés, en un esfuerzo multidisciplinar para descubrir nuevos biomarcadores y vulnerabilidades metabólicas específicas de las células tumorales, con el objetivo final de desarrollar nuevos métodos diagnósticos y nuevas terapias para el tratamiento del cáncer. Este tipo de análisis requieren una aproximación tanto experimental como computacional, y por lo tanto solo son abordables desde el enfoque de la Biología de Sistemas. Aunque el estudio de la reprogramación metabólica tumoral es un campo en continuo crecimiento, estas estrategias son aplicables al estudio de multitud de enfermedades multifactoriales con base metabólica, como la diabetes, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la aterosclerosis, entre muchas otras.



**Figura.** Uso de glucosa marcada con  $^{13}\text{C}$  en los carbonos 1 y 2 para estimar el flujo relativo de diferentes vías metabólicas.