

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



El cáncer visto desde la mirilla metabólica

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2017.07.1

Arkaitz Carracedo

CIC bioGUNE, Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. CIBERONC. Biochemistry and Molecular Biology Department, University of the Basque Country (UPV/EHU). IKERBASQUE, Basque foundation for science

Biografía Resumen

Arkaitz Carracedo (Bilbao, 1979) estudió Biología en la Universidad del País Vasco y se especializó en biología sanitaria en la Universidad Complutense de Madrid. Su interés por la biología del cáncer le llevó a incorporarse al grupo de cannabinoides del departamento de bioquímica de esta universidad, donde desarrolló su tesis doctoral bajo la supervisión de los Dres. Guillermo Velasco y Manuel Guzmán. Posteriormente, y para especializarse en modelos experimentales de cáncer, se desplazó a EEUU donde trabajó bajo la supervisión del Dr. Pier Paolo Pandolfi, primero en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (New York) y después en Beth Israel Deaconess Medical Center (Boston). En 2010, con 30 años, comenzó su propio laboratorio en CIC bioGUNE (Vizcaya) con una posición de jefe de grupo y el soporte del programa Ramón y Cajal. En 2011 obtuvo una plaza de profesor de investigación Ikerbasque y en 2012 la plaza de profesor asociado de la Universidad del País Vasco, donde imparte docencia en el grado de Bioquímica y Biología Molecular. La trayectoria de Arkaitz Carracedo viene apoyada por publicaciones en las revistas más prestigiosas a nivel internacional y un alto número de citas en sus trabajos, lo que se ve reflejado en un índice H de 32. Su línea de investigación actual se basa en desentrañar los requerimientos metabólicos del cáncer y cómo la señalización celular contribuye a reprogramar el metabolismo. Entre sus logros cabe destacar el premio extraordinario de doctorado y Dr. Europeus, la beca postdoctoral EMBO, la adjudicación de proyectos de la Comisión Europea (ERC Starting Grant y Proof-of-Concept), y la financiación de las fundaciones BBVA y FERRO.

A menudo nos preguntan a los científicos cuánto tiempo tardará un descubrimiento de laboratorio en ser aplicado en clínica. Esta pregunta es fácil de responder si, en vez de mirar adelante, miramos hacia atrás y nos preguntamos ¿cuánto tardaron descubrimientos de investigación básica en tener una aplicación clínica? Toda investigación, básica o aplicada, simple o compleja, puede tener una aplicación cuando el contexto es apropiado. En este artículo divulgativo hacemos un repaso al pasado y futuro de la investigación sobre el metabolismo del cáncer.

Summary

Scientists are often asked how long it will take for a lab discovery to be applied to the clinic. This question is easy to answer if, instead of looking ahead, we look back and ask; how long did basic research findings take to reach applicability? All research, basic or applied, simple or complex, may have an application when the context is right. In this article, we review the past and future of research on the metabolism of cancer.

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

HEMEROTECA: http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

El premio Nobel de fisiología, Otto Warburg (1883-1970) publicó en 1927 que las células de cáncer consumían glucosa de modo anaeróbico en grandes cantidades, a pesar de disponer de oxígeno en el medio (1). Warburg lo atribuyó a la existencia de mitocondrias no funcionales en células tumorales. Esta noción quedó enterrada entre publicaciones durante décadas, pero su importancia ha sobrevenido a los años. Casi un siglo después, este descubrimiento tiene dos claras implicaciones: primero, el “efecto Warburg” o cómo la predominancia del metabolismo glicolítico anaeróbico de las células tumorales es una característica central de muchos cánceres. Sabemos que este fenómeno se asocia predominantemente a la represión activa de la actividad mitocondrial que acomete la célula tumoral y sólo en unos pocos casos se debe a disfunciones en genes mitocondriales (como la succinato deshidrogenasa o la fumarato hidratasa) (2). Este modo metabólico permite que en la célula tumoral los intermediarios de la glicólisis se redirijan a la biosíntesis de nucleótidos y lípidos, de modo que se promueve el crecimiento tumoral. A consecuencia de estos nuevos descubrimientos, el metabolismo del cáncer es uno de los campos de investigación emergentes en la última década. La segunda implicación se basa en que una consecuencia importante del estudio de Warburg es el hecho de que las células tumorales tienen avidez por la glucosa. Esto se ha traducido en una de las principales tecnologías para la monitorización de tumores y lesiones metastáticas en pacientes con cáncer, la tomografía por emisión de positrones con ¹⁸Fluoro-deoxiglucosa. La monitorización con glucosa radiactiva inyectada en nuestro organismo se acumula, además de en tejidos con alta demanda de azúcar como el cerebro, en los tumores y lesiones metastáticas.

A consecuencia, o inspirado por la investigación de Warburg, investigadores en todo el mundo dedican su tiempo a desentrañar los requerimientos y vulnerabilidades del cáncer desde un punto de vista metabólico, y el metabolismo se considera hoy una característica central del cáncer (3). El metabolismo celular es un compendio de reacciones enzimáticas que median la interconversión de sustrato a producto. Las vías metabólicas son, por tanto,

"cadenas de montaje" en las que los intermediarios o el productor final contribuyen al funcionamiento de la célula. Esto implica que, igual que una cadena de montaje en una fábrica, es necesario tener múltiples mecanismos de control de la actividad (operarios especializados, recambios, puntos de control de calidad del proceso y sistemas de emergencia). Esto, en una célula de cáncer, ofrece multitud de mecanismos para alterar el metabolismo, así como muchas posibilidades terapéuticas para regular estas vías en la clínica (4). Paradójicamente, esta línea de actuación requiere que, aunque nuestra visión sea translacional y aplicada en biomedicina, adoptemos una visión de investigación fundamental para entender cómo se altera el metabolismo en cáncer.

Una investigación de relevancia requiere que los resultados sean corroborados en diferentes sistemas con una direccionalidad hacia la mayor complejidad que comprende la enfermedad en humanos. Sin embargo, no debemos caer en una mentalidad en la que la generación de resultados extremadamente complejos diluya el mensaje fundamental (que los árboles no nos dejen ver el bosque) (5). En nuestro laboratorio intentamos buscar un equilibrio que nos permita, con los recursos que disponemos, llevar a cabo una investigación de base colaborativa que irradie desde el conocimiento molecular y bioquímico fundamental hasta la evidencia en humanos. En este sentido es importante hacer un estudio de campo y analizar cómo podemos hacer más con menos. Podríamos aspirar a secuenciar unos cientos de tumores y analizar las enzimas metabólicas cuya expresión se encuentra alterada, pero probablemente no sea económicamente sostenible con los recursos actuales. Es más, posiblemente no esté justificado disponiendo de alternativas. En el laboratorio estudiamos el metabolismo del cáncer mediante el empleo de modelos animales de enfermedad (que nos ofrecen mayor homogeneidad y consistencia, a la vez que relevancia fisiopatológica), modelos celulares (células derivadas de pacientes o líneas celulares establecidas) y estudios a partir de biopsias de pacientes. Para esto último, explotamos datos de expresión génica publicados por otros grupos o por consorcios (por ejemplo el TCGA, The Cancer Genome Atlas, (6)) para realizar análisis bioinformático. La incorporación de la bioinformática a nuestra rutina diaria ha transformado el modo en el que formulamos hipótesis y las contrastamos, o el modo de seleccionar candidatos en los proyectos específicos que planteamos. Como describe Uri Alon en unos de sus trabajos de divulgación sobre cómo elegir un buen proyecto de investigación (7), es muy importante que midamos el esfuerzo-beneficio y el tiempo de que disponemos para desarrollar un proyecto. En nuestro caso, la bioinformática nos ha proporcionado una herramienta para realizar investigación de calidad en metabolismo del cáncer, a invertir

mejor los recursos de que disponemos en candidatos sobre los que tenemos suficientes evidencias preliminares, y a reducir el bache que existe entre el descubrimiento fundamental y su traslación.

Como ejemplo del potencial de esta aproximación experimental, uno de nuestros primeros trabajos parte de la bioinformática como método para la identificación de un regulador del metabolismo en cáncer de próstata (8). En este estudio nos preguntamos qué reguladores transcripcionales podrían contribuir a la reprogramación metabólica en esta enfermedad. Para responder esta pregunta, empleamos diferentes sets de datos de expresión génica en cáncer de próstata e identificamos aquellos reguladores transcripcionales que se encontraban consistentemente alterados en diferentes estudios y que además se asociaban a la progresión de la enfermedad (recidiva o metástasis). De 23 candidatos sólo uno cumplió el criterio, PGC1 alfa (PGC1A), y demostramos utilizando modelos animales y celulares que este gen suprime la metástasis de próstata. Curiosamente, y volviendo al descubrimiento de Warburg, la pérdida de PGC1A aumenta el metabolismo glicolítico, de modo que promueve la producción de biomasa y con ello el crecimiento del tumor una vez se disemina.

En un reciente estudio de unas de las grandes mentes en la investigación del cáncer, Bob Weinberg, retoma una evidencia de décadas atrás para formular una hipótesis relevante (9). Este modo de desarrollar un proyecto (o de concebir la hipótesis) apoya la idea de que, a pesar de los recursos tecnológicos de que disponemos, sin una buena pregunta que formular difícilmente podremos alcanzar conclusiones relevantes para avanzar en la investigación en cáncer (10).

Referencias

1. Warburg O, Wind F, Negelein E. The Metabolism of Tumors in the Body. J Gen Physiol 1927;8(6):519-30.
2. Vander Heiden MG, Locasale JW, Swanson KD, Sharfi H, Heffron GJ, Amador-Noguez D, et al. Evidence for an alternative glycolytic pathway in rapidly proliferating cells. Science 2010;329(5998):1492-9 doi 329/5998/1492 [pii] 10.1126/science.1188015.
3. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011;144(5):646-74 doi 10.1016/j.cell.2011.02.013.
4. Vander Heiden MG. Targeting cancer metabolism: a therapeutic window opens. Nat Rev Drug Discov 2011;10(9):671-84 doi nrd3504 [pii] 10.1038/nrd3504.
5. Kaelin WG, Jr. Publish houses of brick, not mansions of straw. Nature 2017;545(7655):387 doi 10.1038/545387a.
6. Cancer Genome Atlas Research N, Weinstein JN, Collisson EA, Mills GB, Shaw KR, Ozenberger BA, et al. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. Nat Genet 2013;45(10):1113-20 doi 10.1038/ng.2764.
7. Alon U. How to choose a good scientific problem. Mol Cell 2009;35(6):726-8 doi 10.1016/j.molcel.2009.09.013.
8. Torrano V, Valcarcel-Jimenez L, Cortazar AR, Liu X, Urosevic J, Castillo-Martin M, et al. The metabolic co-regulator PGC1alpha suppresses prostate cancer metastasis. Nat Cell Biol 2016;18(6):645-56 doi 10.1038/ncb3357.
9. Keckesova Z, Donaher JL, De Cock J, Freinkman E, Lingrell S, Bachovchin DA, et al. LACTB is a tumour suppressor that modulates lipid metabolism and cell state. Nature 2017;543(7647):681-6 doi 10.1038/nature21408.
10. Torrano V, Carracedo A. Quiescence-like Metabolism to Push Cancer Out of the Race. Cell Metab 2017;25(5):997-9 doi 10.1016/j.cmet.2017.04.027.

Figura: Ejemplificación de la interrelación entre las mutaciones que originan el cáncer (se presenta un tumor epitelial como ejemplo), los cambios en señalización celular y reprogramación metabólica. Durante la progresión de la enfermedad, el perfil de mutaciones, las vías de señalización dominantes y los programas metabólicos más ventajosos para la célula tumoral pueden variar. Estos factores también se ven afectados por el tejido de origen del cáncer o el órgano de destino de células diseminadas. A modo de ejemplo, se presentan tres factores asociados al metabolismo celular que pueden proporcionar una ventaja selectiva a células tumorales: el potencial anabólico, la capacidad de obtener moléculas antioxidantes y la remodelación del microambiente tumoral.

