

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO

Metabolismo del cáncer: comiendo con tu enemigo

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2019.11.1

Raúl V. Durán

Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa.
Consejo Superior de Investigaciones Científicas - Universidad de Sevilla - Universidad Pablo de Olavide - Fundación Progreso y Salud, Junta de Andalucía.



Biografía

Soy licenciado en Biología (2000) y doctor en Bioquímica (2005) por la Universidad de Sevilla. Tras trabajar en el laboratorio de Eyal Gottlieb (Cancer Research UK, Reino Unido) y de Michael N. Hall (Universidad de Basilea, Suiza), en 2013 fundé el Laboratorio de Metabolismo y Señalización Celular en el *Institut Européen de Chimie et Biologie*, en la ciudad francesa de Pessac, donde me incorporé como investigador del INSERM. Desde agosto de 2018 soy Científico Titular del CSIC, habiendo trasladado mi laboratorio al Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa – CABIMER, en Sevilla.

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

Entre las modificaciones celulares que conducen al cáncer, los cambios en el metabolismo de la célula son notorios. Conocer dichos cambios abre una ventana de oportunidades para el desarrollo de terapias selectivas y eficientes que puedan atacar específicamente cada tipo de tumor.

Summary

Among the cellular modifications that lead to cancer, changes in cell metabolism are evident. Knowing these changes opens a window of opportunities for the development of selective and efficient therapies that can specifically attack each type of tumor.

Conocemos por cáncer a una familia de enfermedades, de espectro y pronóstico muy amplio, caracterizadas por un crecimiento descontrolado y acelerado de células de determinados tejidos. Aunque en un origen se abordó el cáncer como una única enfermedad, nuestro conocimiento a nivel molecular y celular del cáncer nos permite hoy entender que, en realidad, se trata de fenómenos celulares con un origen muy diverso, y con unas características moleculares y celulares muy complejas y diferentes de unos tipos a otros, quedando pocas propiedades que se puedan aplicar comúnmente a todos los diferentes tipos de cáncer. Ello nos lleva ineludiblemente a la “medicina personalizada”: el conocimiento pormenorizado de las características moleculares y celulares específicas de cada tumor, para poder aplicar terapias específicas que den resultado en cada paciente.

Aun así, entre las características más universales que encontramos en los diferentes tipos de tumor, podríamos destacar el hecho de que los tumores son grandes disipadores de energía¹. El mantenimiento de una tasa rápida y continua de proliferación celular (que es lo que forma el tumor en sí), requiere un aporte de energía y biomasa tal, que el tumor se ve obligado a cambiar el normal funcionamiento del metabolismo celular. Entre estas modificaciones, se podrían destacar dos: i) para mantener la producción de energía, las células tumorales absorben grandes cantidades de azúcares, principalmente glucosa; ii) para mantener la producción de biomasa, las células tumorales consumen grandes cantidades de aminoácidos, los monómeros constituyentes de las proteínas. La glucosa incorporada por la célula tumoral se metaboliza rápidamente para la producción de piruvato a través de un proceso bioquímico denominado *glucólisis*. Originalmente, este piruvato está destinado a alimentar el Ciclo de Krebs en la mitocondria, para generar el poder reductor que permita la producción de ATP, la moneda energética celular, en la cadena respiratoria de transporte de electrones de la mitocondria. Sin embargo, el exceso de producción de piruvato en las células tumorales es tal que desborda la capacidad mitocondrial, de modo que la mayor parte de este piruvato es convertido en lactato en el citosol, y el lactato es secretado fuera de la célula. Este proceso, conocido como “fermentación aeróbica”, fue observado originalmente por el investigador alemán Otto Warburg en las primeras décadas del siglo XX, lo que le valió el Premio Nobel de Medicina en 1931². Por eso, a la fermentación aeróbica también se la conoce como “Efecto Warburg”³. Es importante recordar que el Efecto Warburg no refleja una disfuncionalidad

mitocondrial (como interpretó erróneamente el propio Otto Warburg), sino más bien es el resultado de una actividad glucolítica que excede la capacidad de la mitocondria. La producción de lactato a través del Efecto Warburg permite aumentar la producción de ATP en la célula, aunque sea de manera menos eficiente que por medio de la mitocondria (la célula tumoral no está seleccionada evolutivamente para ser eficiente). Dicho lactato secretado al medio extracelular, además ayuda a acidificar el microambiente tumoral, e incluso se especula con la posibilidad de que pueda utilizarse como combustible por las células adyacentes.

El desmesurado consumo de aminoácidos por parte del tumor tiene su máximo exponente con el aminoácido glutamina. La glutamina es, con diferencia, el aminoácido más abundante de nuestra sangre, con una concentración en torno a 0,5mM, dependiendo de la ingesta⁴. Tal vez por ello ha sido escogido por la célula tumoral como una de las principales entradas de nutrientes, tanto desde un punto de vista energético, como desde la disponibilidad de biomasa. Fue el investigador americano Harry Eagle quien, en 1955, observó por primera vez que las células tumorales consumían hasta 10 veces más glutamina que cualquier otro aminoácido. El consumo de glutamina en determinados tumores es tal, que algunas células tumorales acaban desarrollando adicción a la glutamina, un aspecto con importantes implicaciones terapéuticas. De esta manera, se recupera la vieja idea de "matar al tumor de hambre", pero con mayor precisión: se trataría de aplicar restricciones específicas de aquellos nutrientes por los que las células tumorales muestran mayor avidez, más

encaminado al desequilibrio nutricional del tumor, que a la restricción calórica⁵. La glutamina se metaboliza en la mitocondria a través de un proceso bioquímico llamado glutaminólisis, para generar oxoglutarato. Este oxoglutarato entra en el Ciclo de Krebs, siendo una entrada lateral del mismo (fenómeno conocido como "anaplerosis"), esencial para el mantenimiento de la producción de ATP por parte de la célula proliferativa. Además de esto, la glutamina sirve para la síntesis de otros aminoácidos no esenciales, que requiere la célula tumoral para su crecimiento, tales como glutamato, prolina, arginina o alanina. Cabe destacar que la entrada glutaminolítica de oxoglutarato en el Ciclo de Krebs, además de contribuir a la producción de ATP, es esencial para permitir la salida de citrato del mismo para la síntesis de ácidos grasos en el citosol, lo que refleja la versatilidad de uso de este aminoácido⁶.

Sin embargo, la alteración del metabolismo tumoral no sólo afecta a la producción de energía y biomasa, sino que también tiene importantes consecuencias en el control de la señalización celular en las células cancerosas. De hecho, la alteración del metabolismo energético de la glucosa en el tumor afecta directamente a la activación de la proteína AMPK, el sensor bioenergético celular por excelencia. De la misma manera, el metabolismo alterado de los aminoácidos, y en especial de la glutamina, en las células tumorales, tiene como consecuencia la activación de la proteína mTOR, el controlador celular principal del crecimiento de la célula⁷. De esta manera, el metabolismo tumoral, más allá de satisfacer las necesidades nutricionales de la célula proliferativa, se convierte además en un mecanismo

fundamental en la desregulación del control del crecimiento celular, paso necesario para el desarrollo del cáncer.

En consecuencia, conocer los mecanismos por los que el metabolismo tumoral se encuentra alterado en el cáncer, así como dilucidar la conexión bioquímica entre el metabolismo y la señalización celular, son pasos esenciales para poder proponer y validar terapias encaminadas a atacar específicamente dichos mecanismos en cada tipo tumoral. Ello nos llevaría a una medicina personalizada en la que podamos proponer terapias efectivas (que eliminen células tumorales) y específicas (que no eliminen células no tumorales) atacando los "hábitos alimenticios" del tumor.

Referencias

1. https://www.cancerquest.org/cancer-biology/metabolism?gclid=EA1a1QobChMI6s2XhqWy5AIVCZ3VCh3JdgA5EAAYASAAEgKfD_BwE
2. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1931/warburg/biographical/>
3. <https://www.cellsignal.com/contents/science-cst-pathways-cellular-metabolism/warburg-effect/pathways-warburg>
4. <https://medlineplus.gov/ency/article/003361.htm>
5. <https://www.nytimes.com/2016/05/15/magazine/warburg-effect-an-old-idea-revived-starve-cancer-to-death.html>
6. <https://www.cellsignal.com/common/content/content.jsp?id=pathways-glutamine-metabolism>
7. <https://www.horizondiscovery.com/cell-lines/all-products/explore-by-your-research-area/mTOR-pathway>

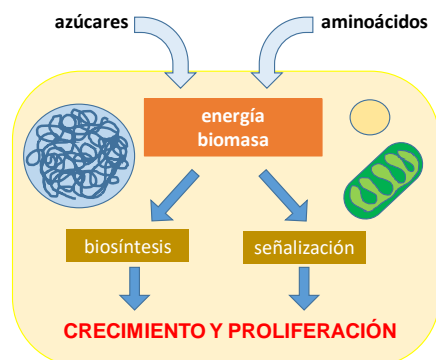


Figura 1. Alteración del metabolismo del cáncer para permitir un rápido crecimiento tumoral.