

## REPROGRAMACIÓN METABÓLICA EN CÁNCER

por ISABEL VIDAL VALENZUELA

GRADUADA EN BIOQUÍMICA POR LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA Y DE SEVILLA

ISABEL25.VIDAL@GMAIL.COM

### Introducción

A finales de la década de 1920, Otto Warburg determinó que las células cancerosas metabolizaban la glucosa de una forma diferente al resto de las células normales del organismo. De hecho, muchas de las células cancerosas emplean la glucólisis anaeróbica, seguida de la fermentación láctica, para obtener energía aún en presencia de oxígeno. Esto podría parecer una incongruencia, ya que las células tumorales requieren altos niveles de energía para poder mantener sus elevadas tasas de proliferación, y por tanto, deberían emplear la vía oxidativa por la que obtendrían más energía en lugar de la glucólisis anaeróbica. Sin embargo, tras una revisión del grupo de Vander Heiden (Sullivan et al., 2015), se determinó que este efecto Warburg no debería observarse únicamente desde el punto de vista energético, sino que también se debería tener en cuenta la demanda biosintética de estas células. La glucólisis y varias rutas biosintéticas se encuentran alteradas en muchos tipos de cáncer respecto al tejido normal, como por ejemplo las rutas de biosíntesis de purinas y pirimidinas. De esta forma, se ha podido conectar el efecto Warburg con el metabolismo de lípidos, nucleótidos y proteínas.

La reprogramación metabólica podría ser el resultado de mutaciones en genes metabólicos o bien de mutaciones oncogénicas en rutas de señalización. En este último caso, el resultado sería la expresión alterada de genes implicados en el metabolismo o modificaciones diferenciales postraduccionales de las enzimas metabólicas, que llevarían a una actividad y/o localización subcelular diferentes. En este caso, estaríamos hablando de factores intrínsecos que contribuirían a la heterogeneidad metabólica intra e intertumoral. No obstante, también existen factores extrínsecos que podrían favorecer dicha heterogeneidad como las células del sistema inmunitario, fibroblastos asociados al cáncer (CAF) y el estroma, gradientes de oxígeno y nutrientes... Por tanto, la reprogramación metabólica también podría deberse a un desequilibrio metabólico en la homeostasis del tejido sano, como en el caso de tejidos hipóxicos o inflamados, o condiciones de la enfermedad metabólica

como la obesidad y la diabetes. Cada uno de estos casos es explicado con mayor detalle a continuación.

En las células normales, diferentes vías de señalización, como las rutas de WNT, TP53, RAS y PI3K controlan el ciclo celular, el crecimiento, la supervivencia y el destino celular en función de la disponibilidad de nutrientes y oxígeno. La mayoría de estas cascadas transmiten señales al núcleo con el fin de regular la expresión de genes que codifican enzimas metabólicas, o para regular la actividad de las propias enzimas a través de modificaciones postraduccionales. En las células cancerosas, la desregulación de los componentes de estas vías de señalización conduce a una proliferación descontrolada y un desequilibrio en el estado redox.

No obstante, deberíamos preguntarnos si la reprogramación metabólica es causa o consecuencia del proceso de transformación. A continuación, nos centraremos en el metabolismo como iniciador del cáncer a través de alteraciones genéticas y no genéticas:

### Mutaciones en las vías metabólicas como motor de tumorigénesis

Recientemente se han identificado mutaciones genéticas en enzimas mitocondriales claves del ciclo de Krebs, como la succinato deshidrogenasa (SDH), fumarato deshidrogenasa (FH) e isocitrato deshidrogenasa (IDH1/2), como iniciadores del cáncer. Los metabolitos que se acumulan como resultado de estas mutaciones: succinato, fumarato y D-2-hidroxiglutarato (D-2HG) respectivamente, funcionan como oncometabolitos. Estos tres oncometabolitos actúan como inhibidores de dioxigenasas, afectando la expresión de genes implicados en la diferenciación celular; de esta forma, inducen la transformación.

### Cambios no genéticos en el metabolismo que conducen a la tumorigénesis

Aunque la contribución de los factores genéticos en el cáncer es clara, aún se está evaluando la contribución de las alteraciones metabólicas no genéticas. Varios estudios han destacado una reprogramación metabólica en el microentorno del tumor causada por

hipoxia, disponibilidad de nutrientes e inflamación. Aunque estos factores desempeñan funciones reguladoras en el cáncer, al modificar el microentorno tumoral para favorecer el crecimiento tumoral, existe evidencia de que también podrían actuar como iniciadores tumorales en algunos casos.

**Enfermedades por desregulación metabólica:**

Enfermedades como la diabetes y la obesidad serían un ejemplo de cómo la desregulación metabólica puede ser compleja y desencadenar múltiples cambios simultáneos en los microambientes tisulares, como el estrés oxidativo y la inflamación, y cambios en la señalización celular, incluida la activación de las vías de señalización PI3K o AMPK.

La obesidad se ha ligado con altos niveles de leptina en la circulación, pero niveles bajos de adiponectina. La leptina tiene efectos metabólicos en todo el organismo, incluyendo la activación de la ruta PI3K-AKT-mTOR y aumentando la proliferación celular. Por otra parte, la ausencia de adiponectina lleva a una reducción en la activación del sensor de nutrientes AMPK, lo que llevaría a una proliferación descontrolada.

**Enfermedades por desregulación metabólica:**

Muchos cánceres gastrointestinales podrían ser un producto de inflamación crónica como el cáncer colorrectal, carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma ductal pancreático, cáncer de vesícula biliar, etc. En todos estos casos, las infecciones, heridas o exposiciones tóxicas ambientales dan como resultado perturbaciones metabólicas que preceden a la inestabilidad genómica y la acumulación de mutaciones. La inflamación crónica que precede a la tumorigénesis puede ser un escenario compuesto de aumento de ROS (especies reactivas de oxígeno) e hipoxia, los cuales pueden causar daño en el DNA y provocar inestabilidad genómica.

Por ejemplo, en el caso de infecciones persistentes, la producción de ROS y especies reactivas de nitrógeno (RNS) por parte de leucocitos y otras células fagocíticas conduce al daño del DNA en los leucocitos y en las células epiteliales. Estos ROS/RNS también están implicados en la carbonilación de proteínas, que es una modificación proteica irreversible.

**Hipoxia:** La hipoxia es una característica de los tumores, y la mayoría de los estudios metabólicos y genómicos muestran claramente que los HIF (factores inducibles por hipoxia) se activan en muchos cánceres. Destaca el complejo HIF1 que inicia la transcripción de genes metabólicos, factores de supervivencia y

crecimiento (como el factor de crecimiento transformante  $\beta$  [TGF $\beta$ ], factor de crecimiento similar a la insulina II [IGF-II]) y factores de angiogénesis, incluido el factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF] para iniciar el cáncer.

**Cambios no genéticos en el metabolismo que conducen a la tumorigénesis**

Los tumores no son una colección de células uniformes, sino que tienen poblaciones clonales impulsadas por diferentes lesiones genéticas. Estos distintos linajes clonales generan gran heterogeneidad genética dentro de un tumor. Por tanto, existe una heterogeneidad genética, y también metabólica, entre las células tumorales de un mismo tumor, así como de tumores diferentes. En ocasiones, esta heterogeneidad metabólica intra- e inter-tumoral puede ser producida por diferentes factores del ambiente tumoral:

**Privación de nutrientes:** La disponibilidad de nutrientes es un factor clave para determinar la actividad de mTOR y AMPK. En células normales, AMPK actúa como un sensor de energía y mantiene a las células en homeostasis energética. Cuando los nutrientes son limitados, AMPK aumenta los niveles de ATP al promover el catabolismo de la glucosa y la oxidación de lípidos, evitando así la síntesis y el almacenamiento de lípidos. Al mismo tiempo, AMPK inhibiría al complejo 1 de mTOR (mTORC1), que tendría una función opuesta. De la misma forma, en condiciones de abundancia de nutrientes, mTORC1 regularía negativamente a AMPK.

En la mayoría de tumores se observa una mayor actividad de mTOR, es decir, una mayor inhibición de AMPK, lo que limitaría los niveles de ATP y promovería la síntesis y almacenamiento de lípidos, aún en ausencia de nutrientes. Por ello, se han estudiado varios inhibidores de mTOR como la rapamicina para que sean empleados como tratamiento en algunos tipos de tumores.

**Células del sistema inmunitario:** Las células inmunitarias dependen en gran medida de la disponibilidad de nutrientes para su activación y función, siendo la glucosa particularmente indispensable para la producción de citocinas. Sin embargo, no es solo la glucosa, sino también otros aminoácidos, como la glutamina y el triptófano, los que pueden modular su función. La falta de glutamina en condiciones de cultivo celular puede detener la proliferación de células T y la producción de citocinas. Por ello, se ha postulado que la restricción de glutamina en el microambiente tumoral favorecería un aumento específico

de las poblaciones de células T reguladoras, que ejercen una inmunosupresión mayor que las poblaciones de células T colaboradoras o efectoras.

Por lo tanto, al modular la concentración de metabolitos en su entorno, las células tumorales pueden afectar al metabolismo de las células inmunitarias. Las células T, los linfocitos citolíticos (*natural killer cells* en inglés) o los macrófagos compiten con las células tumorales por la glucosa y otros nutrientes esenciales necesarios para su función.

**Fibroblastos asociados a cáncer (CAF):** Los CAF son muy heterogéneos, ya que podrían originarse a partir de fibroblastos, sucesores de adipocitos, células endoteliales, células de la médula ósea y otras células epiteliales.

Los CAF importan activamente cistina y la convierten en cisteína, que puede ser absorbida fácilmente por las células tumorales. Esto conduce a un aumento de la síntesis de glutatión, que puede conferir una ventaja protectora a las células frente al estrés redox.

Asimismo, los CAF producen glutamina que es utilizada por las células cancerosas para apoyar su proliferación y supervivencia en un ambiente con un déficit en glutamina. Además, los CAF actúan como una fuente de proteínas para la matriz extracelular (incluido el colágeno, el sulfato de condroitina, el ácido hialurónico y otros) y es por ello que han sido identificados como barreras en la eficacia farmacológica de los tumores durante el tratamiento.

Finalmente, los CAF pueden liberar lactato, que es captado por las células cancerosas, activando la

vía de señalización del TGF $\beta$  y mejorando su actividad mitocondrial, lo que conduce a la producción de energía. Se ha demostrado que la hipoxia y las altas concentraciones de lactato inducen el programa de transición epitelio-mesénquima que prepara a las células cancerosas para un proceso metastásico. Los factores transcripcionales que impulsan esta transición también pueden regular directamente la expresión de enzimas metabólicas, determinando los perfiles metabólicos de las células metastatizantes.

## Conclusión

En conclusión, la reprogramación metabólica constituye un «hallmark» del cáncer ya que es observada en la mayoría de las rutas metabólicas centrales del tumor. La explotación terapéutica de estas alteraciones es un gran reto debido a que: (1) el escenario metabólico en los tumores suele ser complejo, con múltiples factores que regulan e interactúan de forma cruzada en el microentorno tumoral; (2) debe lograrse la especificidad de las células cancerosas, ya que estas vías son esenciales tanto en las células normales como en las cancerosas; (3) la eficacia del tratamiento depende de la dosis, que es difícil de medir debido a la gran variabilidad metabólica; y a que (4) los tumores son metabólicamente dinámicos y pueden modificar su metabolismo tras la intervención. Por ello, la elección de las dianas terapéuticas basada en datos genómicos y metabólicos es fundamental para el éxito en el uso de estrategias antitumorales basadas en el metabolismo.

## Para saber más:

Serrano, J. J. (2012). Metabolismo y cáncer. *Encuentros en la Biología* 5 (138 – 139), 35 – 36.

Seth Nanda, C., Venkateswaran, S. V., Patani, N., & Yuneva, M. (2020). Defining a metabolic landscape of tumours: genome meets metabolism. *British Journal of Cancer*, 122(2), 136–149.

Sullivan, L. B., Gui, D. Y., Hosios, A. M., Bush, L. N., Freinkman, E. & Vander Heiden, M. G. (2015). Supporting aspartate biosynthesis is an essential function of respiration in proliferating cells. *Cell* 162, 552–563.

Frezza C. (2020). Metabolism and cancer: the future is now. *British Journal of Cancer*, 122(2), 133–135.

Harris A. L. (2020). Development of cancer metabolism as a therapeutic target: new pathways, patient studies, stratification and combination therapy. *British Journal of Cancer*, 122(1), 1–3.

---

---