

## LA REPROGRAMACIÓN METABÓLICA ES UNA CAPACIDAD DISTINTIVA DEL PROPIO METABOLISMO

por MIGUEL ÁNGEL MEDINA

CATEDRÁTICO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

MEDINA@UMA.ES

La publicación en este mismo número de Encuentros en la Biología del artículo *Reprogramación metabólica en cáncer*, firmado por la Graduada en Bioquímica Isabel Vidal me ha hecho plantearme que podría ser oportuno aportar este breve texto, en el que (y disculpen la autocita) hago alusión a un artículo mío recientemente publicado en la revista *BioEssays*<sup>[1]</sup>. Dicho artículo, titulado *Metabolic Reprogramming is a Hallmark of Metabolism Itself* pretender arrojar luz sobre el concepto *reprogramación metabólica*, a mi entender muchas veces mal utilizado.

En su versión revisada y ampliada de 2011 de la clásica revisión sobre las señales distintivas del cáncer, Douglas Hanahan y Robert A. Weinberg propusieron la «desregulación de la energética celular» como una de las nuevas señales distintivas emergentes del cáncer<sup>[2,3]</sup>. En la actualidad esta desregulación de la energética celular suele ser nombrada como «reprogramación metabólica» y se acepta ampliamente como una característica común de los tumores clínicamente relevantes y de otras enfermedades. Visto desde este punto de vista, la regulación del metabolismo sería una consecuencia impuesta por la misma enfermedad. Lo que trato de argumentar en mi artículo en *BioEssays* es que la reprogramación metabólica no es impuesta por la enfermedad sino que es en realidad la principal característica y capacidad distintiva del propio metabolismo.

Desde la perspectiva de la termodinámica, el metabolismo debería ser considerado el auténtico «motor» de la vida, que proporciona los adecuados intercambios de materia, energía e información con el entorno, imprescindibles para el mantenimiento de la propia vida. Mi experiencia de más de treinta años de estudiar y enseñar metabolismo me lleva a atreverme a postular que, de hecho, el metabolismo es el motor de la vida... pero algo más. El metabolismo es entendido hoy en día como una compleja red dinámica y plástica, capaz de adaptarse a los cambios y las demandas metabólicas y bioenergéticas de cada situación particular. De acuerdo con esta noción, la reprogramación metabólica en el cáncer (o en cualquier otra enfermedad) representaría simplemente un

ejemplo (ciertamente destacable) de la flexibilidad y adaptabilidad que caracterizan al metabolismo. En realidad, pueden comentarse infinidad de casos de reprogramación metabólica más allá de la identificada como señal distintiva del cáncer. En mi artículo de *BioEssays* menciono, a modo de ejemplos, algunos casos, de los que quizás el más recurrente sea el caso de la «automática» adaptación metabólica de los organismos anaerobios facultativos a cambios en la biodisponibilidad de oxígeno.

En el último tercio del siglo XX, el neurobiólogo chileno Humberto Maturana introdujo el concepto de autopoiesis para referirse a las propiedades inherentes a la vida, un concepto que desarrolló lúcidamente en el extraordinario libro *El árbol del conocimiento*, escrito con su discípulo (prematuramente desaparecido) Francisco Varela<sup>[4]</sup>. En este libro, los autores afirman:

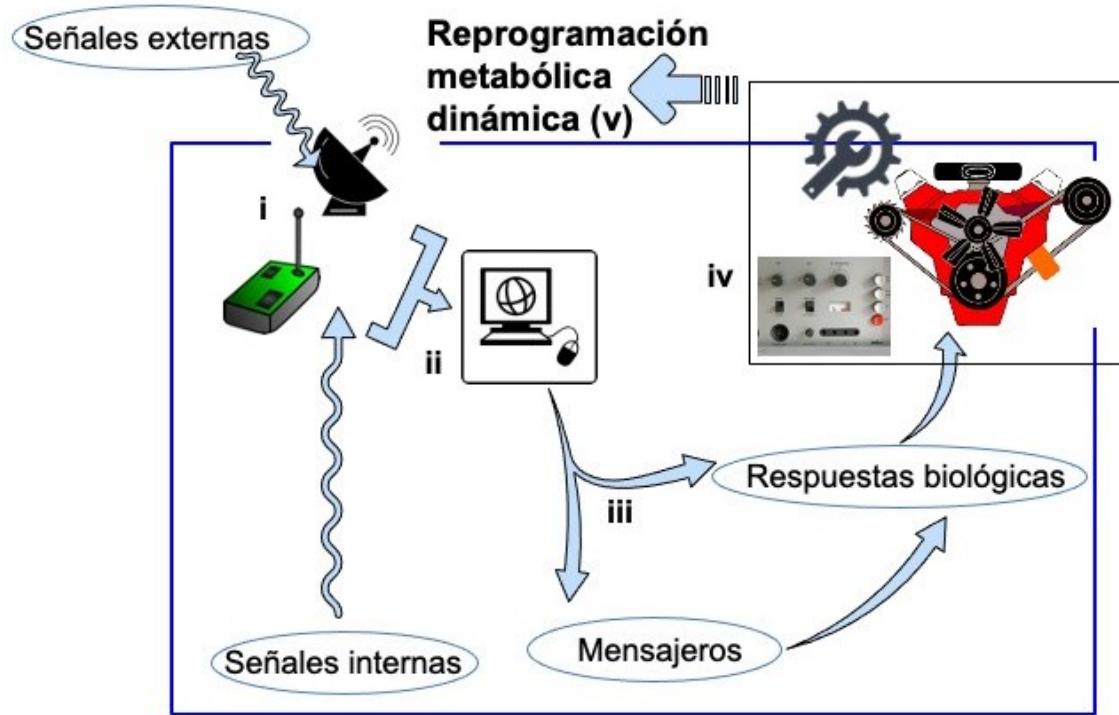
[...] los seres vivos se caracterizan porque, literalmente, se producen continuamente a sí mismos, lo que indicamos al llamar a la organización que los define «organización autopoietica» [...] En primer lugar, los componentes moleculares de una unidad autopoietica celular deben relacionarse dinámicamente en una continua red de interacciones.

Pues bien, esta red dinámica de interacciones es el metabolismo y su capacidad para adaptarse a cambios tanto eternos como internos es lo que llamamos reprogramación metabólica. De esta forma, volviendo a algo que queda mencionado más arriba, el metabolismo es el auténtico motor de la vida... y algo más. Mi propuesta es considerar el metabolismo como el conjunto complejo y dinámico de «máquinas biomoleculares» que consta de: i) sensores capaces de detectar esos cambios en señales/condiciones internas e internas (en términos de cambios de energía, materia o información); ii) unidades centrales de procesamiento (CPU) capaces de procesar e integrar estas señales y de producir iii) mensajes y respuestas biológicas que permitan continuamente «sintonizar» iv) el motor de

la vida, capaz de producir v) respuestas biológicas finales, asociadas siempre con cambios metabólicos dinámicos (esto es, con una continua reprogramación metabólica). Este enfoque queda representado de forma gráfica y simbólica en la figura adjunta.

Estoy convencido que reprogramar el metabo-

mo en el núcleo central mismo de la vida contribuirá a mejorar nuestra comprensión de los procesos biológicos y de la propia vida. En este sentido, bien podría concluirse que el metabolismo es la principal señal distintiva de la vida.



## Referencias

- [1] Medina MA. Metabolic reprogramming is a hallmark of metabolism itself. *BioEssays* 42: 202000058, 2020.
- [2] Hanahan D., Weinberg RA. Hallmarks of cáncer: The next generation. *Cell* 144: 646-674, 2011.
- [3] Hanahan D., Weinberg RA. The hallmarks of cáncer. *Cell* 100: 57-70, 2000.
- [4] Maturana H., Varela F. *El árbol del conocimiento* (3ª ed). Madrid, Debate, 1999.