



# La Ciencia al alcance de la mano 37

Tenemos el placer de presentar en la revista "Encuentros en la Biología" dos contribuciones seleccionadas entre las publicadas *on-line* en la sección «Divulgación: ciencia para todos» de la web de la SEBBM, sección auspiciada por el Programa de Divulgación de la SEBBM, una de las sociedades científicas más influyentes en España. Los originales de estos artículos aparecieron publicados en junio de 2015. Estos y más artículos podréis encontrarlos en:

([http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10)).

Coordinadores: José Manuel Bautista, Amalia Díez, Teresa Giráldez, Almudena Porras, Isabel Varela Nieto y Enrique Viguera Mínguez.



## Glicolisis, efecto Warburg y flexibilidad metabólica tumoral

**Resumen:** El aumento de la glicolisis es una característica clásicamente descrita en tumores. Algunas células cancerosas muestran contrariamente una inhibición de esta vía, fenómeno dependiente de la interacción con otras células del tumor o del estroma altamente glicolíticas. Las adaptaciones metabólicas del cáncer proporcionan nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas.

**Summary:** *Enhanced glycolysis is a feature classically described in tumors. Some cancer cells show conversely an inhibition of this pathway, a phenomenon which relies on the interaction with other highly glycolytic cells of the tumor or the stroma. The metabolic adaptations of cancer provide new diagnostic and therapeutic opportunities.*

Autor: Óscar H. Martínez Costa  
Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

Como es bien conocido, la glicolisis (del griego “*glykys*”, dulce o azúcar, y “*lysis*”, dividir, separar) o vía de Embden-Meyerhof-Parnas hace referencia a la ruta metabólica por la cual, la glucosa (compuesto orgánico de seis carbonos) es degradada en una serie secuencial de 10 reacciones enzimáticas para dar dos moléculas del compuesto de tres carbonos piruvato (Figura 1A). Se considera a esta vía como clave, o incluso la única en determinados tipos celulares, para la obtención de energía, conservándose en este proceso parte de la energía libre liberada a partir de glucosa en forma de ATP y NADH. Funciona en ausencia de O<sub>2</sub> (anaerobiosis), y está altamente conservada tanto en el número como en los mecanismos implicados en la mayoría de los organismos. Por ello, se considera como la vía más antigua existente para la obtención de energía a partir de moléculas orgánicas, que apareció en el curso de la evolución antes de la acumulación de O<sub>2</sub> en cantidades importantes hace unos 2 mil millones de años (1).

38

La demanda energética, la regeneración del NAD<sup>+</sup>, los niveles de ciertos metabolitos considerados clave y la presencia de especies reactivas de oxígeno (ROS) permiten ajustar su flujo o promover el proceso inverso, esto es la gluconeogénesis, atendiendo, entre otros, al estado de diferenciación y proliferación celular, y a la disponibilidad de oxígeno y nutrientes (2). El control de la glicolisis es ejercido principalmente a través de sendos mecanismos que afectan a aquellas reacciones de la vía consideradas irreversibles, catalizadas por los enzimas hexoquinasa (HK), fosfofructoquinasa (PFK) y piruvato quinasa (PK) –siendo estos dos últimos específicos de la ruta–, como así también regulándose en algunos casos la entrada del azúcar y la salida de lactato, derivado reducido del piruvato que posibilita la regeneración del NAD<sup>+</sup> (a través de los transportadores GLUT y MCT, respectivamente). La heterogeneidad de los enzimas de la vía glicolítica, resultante de la existencia de distintos genes, de variantes en la maduración de sus correspondientes RNA, de diferencias en los niveles de expresión o de modificaciones post-traduccionales, da bases para la flexibilidad metabólica de esta vía (2). En última instancia, los cambios en las propiedades cinéticas de los enzimas, en su respuesta a las interacciones alostéricas o en la estabilidad de los mismos, aseguran la adaptación de la vía a las necesidades funcionales de un tejido específico o, como se ha descrito más recientemente, de una población celular determinada incluso en un mismo tejido, posibilitando a interacción sinérgica entre las células implicadas (3,4).

Típicamente, las células tumorales se caracterizan por un aumento de la captación de glucosa para generar mayoritariamente lactato aún en presencia de oxígeno, fenómeno conocido como efecto Warburg o glicolisis aerobia (Figura 1B). En este efecto se ha implicado a reguladores de la expresión génica como el factor inducible por hipoxia HIF-1, la proteína supresora de tumores p53 o el oncogen c-Myc (5). Así, HIF-1 incrementa la expresión de los transportadores GLUT1 y GLUT3, la síntesis de enzimas glicolíticos como HK1, HK2, fosfoglicerato quinasa 1 o la isoforma M2 de PK, y la producción de lactato y su transporte al espacio extracelular por inducción de la expresión del enzima lactato deshidrogenasa (LDH) A y del transportador MCT4. Mutaciones en p53 conllevan, entre otras alteraciones, una deficiencia en la función mitocondrial; la consecuente reducción en la respiración celular e incremento en ROS, junto a la inactivación de la piruvato deshidrogenasa mitocondrial –enzima responsable de la conversión de piruvato en acetil-Coa– a través de HIF-1, reforzarían la mayor dependencia en la glicolisis de estas células para la obtención de energía. Estas alteraciones conferirían una ventaja selectiva para la supervivencia y proliferación tumoral.

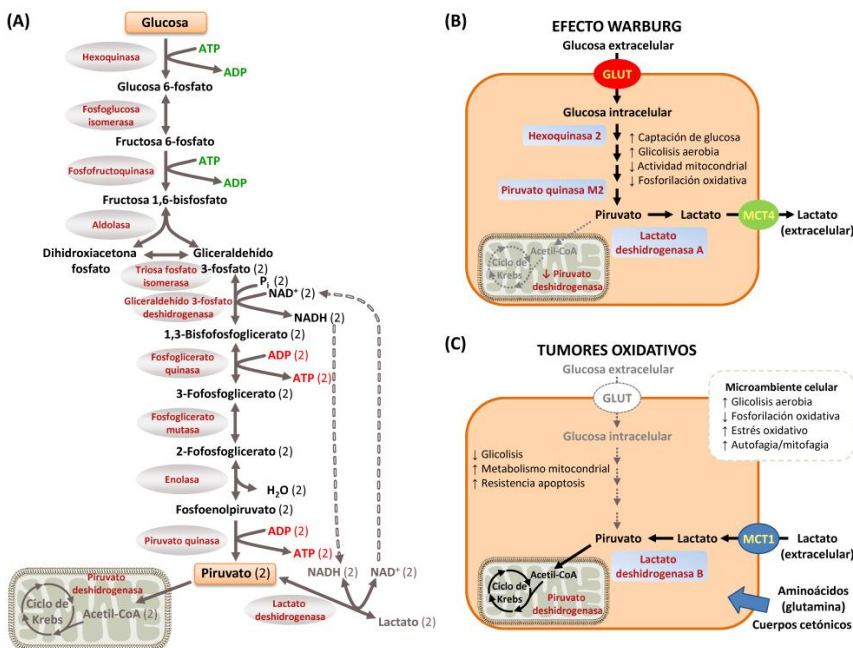
En el sistema inmune este efecto es decisivo. La inducción de la arginasa en células mieloides murinas, como por ejemplo macrófagos, por citoquinas TH2 y agentes inflamatorios participa en una gran variedad de enfermedades inflamatorias por regulación negativa de la síntesis de NO, inducción de fibrosis y regeneración tisular. También, la depleción de la L-arginina, mediada por arginasa suprime la respuesta inmune de las células T, dando lugar a un mecanismo fundamental de inmunosupresión asociada con los procesos inflamatorios.

Es por todo lo que antecede, que la interferencia farmacológica del metabolismo de la L-arginina ha sido propuesta como una nueva y prometedora estrategia para diferentes tratamientos como el cáncer (la depleción de L-arginina del entorno del tumor favorece su curación por ser un aminoácido esencial para la síntesis de proteínas) o la autoinmunidad u otras reacciones inmunes no deseadas como las alergias, ya que al disminuir la accesibilidad a la arginina se frena la proliferación de linfocitos T (6,7).

Sin embargo, recientemente se ha observado que no todos los tumores o incluso no todas las células de un mismo cáncer adoptan una remodelación metabólica clásica según el efecto Warburg, sino que se caracterizan por presentar un fenotipo opuesto, de tipo respiratorio con un incremento en la fosforilación oxidativa mitocondrial (3,4,6) (Figura 1C). Es más, en algunos tumores existe lo que se ha denominado sinergismo o acoplamiento metabólico entre las células estromales normales y las tumorales, siendo por tanto el microambiente tumoral clave para la progresión del cáncer. Así, los fibroblastos asociados al tumor son glicolíticos (por estabilización de HIF-1, formación de ROS, autofagia y mitofagia, entre otros mecanismos) y proporcionan lactato, además de aminoácidos como glutamina y cuerpos cetónicos a las células tumorales oxidativas, que son capaces de utilizar estos nutrientes como fuente de energía –gracias a su elevado metabolismo mitocondrial, la sobreexpresión de MCT1 y LDHB, y la inhibición de la glicolisis–, o incorporarlos como precursores metabólicos necesarios para el desarrollo tumoral (4). Esta comunicación metabólica intercelular se ha vinculado directamente con la agresividad del cáncer (4).

Las características de dependencia de la glicolisis mencionadas en el metabolismo tumoral han posibilitado el desarrollo de métodos para el diagnóstico del cáncer humano, como lo es la tomografía por emisión de positrones (PET) tras la administración del análogo de glucosa parcialmente metabolizable

[18F]-fluoro-2-desoxiglucosa y detección de su alta captación. Los nuevos hallazgos sobre la remodelación metabólica tumoral y su microambiente han re-orientado el desarrollo de nuevas tecnologías para analizar la heterogeneidad de la vía, lo que a su vez mejorará la evaluación de la respuesta terapéutica, como así también han permitido plantear a los mecanismos mediadores de esta adaptación como dianas para el tratamiento, existiendo actualmente numerosos compuestos en ensayos pre-clínicos y clínicos con potencial uso médico (2,6).



**Figura:** Glicólisis mostrando destinos del piruvato (A), y fenotipos tumorales glicolítico (B) y respiratorio (C).

## SEMBLANZA BIOGRÁFICA DEL AUTOR

Oscar H. Martínez-Costa Pérez es Doctor en Medicina y Cirugía (1991) con Premio Extraordinario por la Universidad Autónoma de Madrid. Realizó su Tesis Doctoral en el Departamento de Bioquímica bajo la dirección del Dr. Juan José Aragón Reyes sobre la fosfofructocinasa de *Dictyostelium discoideum*. Tras una estancia postdoctoral en el Centro Nacional de Biotecnología, investigando los mecanismos de control del metabolismo secundario en *Streptomyces*, se incorporó al Departamento de Bioquímica (1999) como Profesor Asociado y posteriormente como Profesor Contratado Doctor. Su actividad investigadora se ha centrado desde entonces en el análisis de las bases estructurales de la función y regulación del enzima fosfofructocinasa, y al control génico de su expresión en mamíferos, realizando varias estancias breves en el laboratorio de Keith Tornheim (*Boston University*). Asimismo, ha participado en el desarrollo de un nuevo test para el diagnóstico no invasivo de hipolactasia (ensayos pre-clínicos y clínicos fase I, Ib y IIb-III).

40

### REFERENCIAS

1. Fothergill-Gilmore LA, Michels PAM (1993) Evolution of glycolysis. *Prog Biophys Mol Biol.* 59, 105–235.
2. Warmoes MO, Locasale JW (2014) Heterogeneity of glycolysis in cancers and therapeutic opportunities. *Biochem Pharm.* 92, 12-21.
3. Ghesquière B, Wong BW, Kuchnio A, Carmeliet P (2014) Metabolism of stromal and immune cells in health and disease. *Nature* 511, 167-176.
4. Martinez-Outschoorn U, Sotgia F, Lisanti MP (2014) Tumor microenvironment and metabolic synergy in breast cancers: critical importance of mitochondrial fuels and function. *Semin Oncol.* 41, 195-216.
5. Yeung SJ, Pan J, Lee MH (2008) Roles of p53, MYC and HIF-1 in regulating glycolysis - the seventh hallmark of cancer. *Cell Mol Life Sci.* 65, 3981-3999.
6. Obre E, Rossignol R (2015) Emerging concepts in bioenergetics and cancer research: Metabolic flexibility, coupling, symbiosis, switch, oxidative tumors, metabolic remodeling, signaling and bioenergetic therapy. *Int J Biochem Cell Biol.* 59, 167-181.

## De disparos y oscilaciones (Premio Nobel Medicina 2014)



**Resumen:** El Premio Nobel de Medicina del año 2014 ha galardonado el trabajo de John O’Keefe y Edvard y May-Britt Moser por sus descubrimientos del sistema neuronal que señala nuestra posición en el espacio, las células de lugar del hipocampo y las células *grid* (o de retícula) de la corteza entorrinal ¿Qué son estas células y por qué es este descubrimiento tan importante?

**Summary:** *The Nobel Prize in Medicine was awarded in 2014 to John O’Keefe and Edvard and May-Britt Moser for their discoveries on the neuronal system indicating our position in space, hippocampal place cells and grid cells of entorhinal cortex. What are these cells and why is this discovery so important?*

**Autora:** María de los Ángeles Pajares Tarancón  
Departamento de Metabolismo y Señalización Celular,  
Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” (CSIC-UAM), Arturo Duperier 4, 28029 Madrid

La necesidad de una correcta nutrición para una vida saludable y un envejecimiento activo, resaltada en el programa europeo Horizon 2020, se basa en la incapacidad de los mamíferos para sintetizar componentes esenciales para la célula, entre ellos, la metionina. Este aminoácido es utilizado en la síntesis de proteínas y en el ciclo de la metionina, ruta en la que se produce el principal donante de grupos metilo, la S-adenosilmetionina (SAM)[1]. El número y variedad de patologías en que se han detectado alteraciones en el ciclo de la metionina es cada día mayor, abarcando desde la cirrosis o el fallo hepático agudo [2], hasta el cáncer, el Parkinson, la sordera [3] y enfermedades raras, como la de Wilson [4].