

Metabolismo y cáncer

José Joaquín Serrano

Alumno de la Licenciatura en Biología de la Universidad de Málaga
conguino@hotmail.com

Propósito

La perspectiva de investigación en el cáncer ha estado basada durante mucho tiempo en la detección de aquellos genes implicados en la transformación tumorigénica. Es cierto que el peso de éstos en la aparición de las células cancerosas está más que contrastado (Lane, 1992), pero en los últimos tiempos se han hecho numerosos avances en la comprensión de cómo el metabolismo de las células cancerosas les permite mantener un fenotipo maligno, hasta el punto de llegar a ser designado recientemente como una de las nuevas señas de identidad del cáncer (Hanahan y Weinberg, 2011). No estamos ante algo nuevo cuando relacionamos el metabolismo con el cáncer; el pionero en atribuir al metabolismo un papel importante en el proceso tumoral fue el premio Nobel Otto Warburg, quien allá por los años 20 del siglo pasado observó que las células tumorales presentaban unas elevadas tasas de utilización de glucosa de manera independiente al metabolismo oxidativo, a pesar de hallarse a unas tensiones de oxígeno elevadas (Warburg, 1924). El advenimiento de las nuevas herramientas de la biología molecular relegó a la bioquímica clásica a un segundo plano, y la investigación básica en metabolismo quedó algo estancada. Pero ha resurgido con fuerza en los últimos años el interés por el metabolismo tumoral, sobre todo gracias a aunar fuerzas entre las nuevas tecnologías y las metodologías básicas. Mi objetivo en la presente revisión es presentar algunos de los descubrimientos más importantes en el ámbito del metabolismo en las células cancerosas.

Metabolismo glucídico tumoral

Por importancia histórica, habría que comenzar hablando de la parte más característica (a priori) del metabolismo tumoral, el efecto Warburg. Aquí, los avances más significativos vienen de la elucidación de la identidad de los transportadores implicados en la captación de glucosa y, sobre todo, del papel del lactato en el cáncer, actuando como una posible molécula señal que pueda desencadenar procesos fundamentales como la angiogénesis, la invasividad tumoral (favorecida por el ambiente ácido generado por el propio lactato) o la propia regulación del metabolismo tumoral (Hsu y Sabatini, 2008).

Dentro de la propia ruta glucolítica podemos encontrar otras partes de la misma alterada. Es interesante la existencia en la célula tumoral de una isoenzima de la piruvato cinasa (PK), la PK-M2. Esta isoforma es menos activa que la PK y su expresión, en detrimento de la isoforma "normal", permite que los fosfometabolitos anteriores al fosfoenolpiruvato (PEP), puedan acumularse y ser utilizados en la síntesis de compuestos necesarios para mantener la proliferación celular, como son aminoácidos, ácidos nucleicos y lípidos (Mazurek *et al*, 2005, Kroemer y Pouyssegur, 2008).

Llegados a este punto es hora de hacer mención a una molécula que adquiere cada vez más importancia en procesos relacionados con el cáncer. Esta molécula no es otra que el factor de transcripción HIF-1 (del inglés *Hypoxia inducible factor-1*). HIF-1 es un heterodímero compuesto por una subunidad beta que se expresa constitutivamente y una subunidad alfa que se sintetiza y se degrada en condiciones normóxicas. Es esta subunidad alfa la que adquiere un papel relevante en el cáncer. Aunque HIF-1 es fundamental en el proceso de la angiogénesis, cuando el tumor se encuentra bajo condiciones de hipoxia la regulación de su síntesis y eliminación parece provocar también cambios metabólicos de importancia para la célula tumoral. Para su degradación, HIF-1 es marcado secuencialmente por la enzima proil hidroxilasa y una ubiquitina ligasa (VHL, factor de Von Hippel Lindau) para su posterior procesamiento por el proteasoma 26S. Sin embargo, mutaciones en la línea germinal de determinadas enzimas del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (TCA), en concreto las enzimas succinato deshidrogenasa y fumarato hidratasa, van a promover la acumulación de los metabolitos succinato o fumarato, los cuales inhiben competitivamente la proil hidroxilasa encargada de regular la degradación de HIF-1alfa, lo que permite que esta molécula pueda dimerizar con HIF-1beta (Gottlieb y Tomlinson, 2005). La carta de libertad para la actuación de HIF-1 va a permitir que este factor de transcripción transactive a la piruvato deshidrogenasa kinasa 1, una enzima que fosforila a la piruvato deshidrogenasa y la inactiva, impidiendo que se genere acetil-CoA, de forma que éste no puede entrar en el TCA y generar equivalentes reductores, comprometiendo la fosforilación oxidativa (Kroemer and Pouyssegur, 2008).

Metabolismo lipídico tumoral

En las células tumorales también se encuentran sobreexpresadas enzimas clave del metabolismo lipídico, como es la ácido graso sintasa (FAS). La sobreexpresión de esta enzima permite mantener una elevada velocidad de síntesis de ácidos grasos, esenciales para la formación de membranas plasmáticas, sustentando de esta forma la proliferación tumoral (Wang *et al*, 2005). Esta síntesis de ácidos grasos es también dependiente de la disponibilidad de poder reductor en forma de NADPH, cuyo origen se halla en la fase oxidativa de la ruta de las pentosas fosfato (PPP), estableciéndose una relación entre la PK-M2 y la FAS en el metabolismo tumoral (Kroemer y Pouyssegur 2008, Menendez y Lupu 2007). Esta generación de NADPH también se ve favorecida por la inhibición de la expresión de un modulador del metabolismo que se encuentra regulado por el producto del gen TP53. Este modulador es TIGAR (del inglés, *TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator*), que en condiciones normales ayuda a mantener los niveles de radicales libres de oxígeno (ROS) bajos y a aumentar los niveles de NADPH, reduciendo el flujo glucolítico. En el cáncer la expresión de TIGAR está inhibida. Esto pudiera parecer contra-intuitivo en un primer momento, pero durante el proceso tumoral se produce un aumento de la glucólisis, por lo que su inhibición es fundamental. Además, la expresión de PK-M2 ayuda a que dicho aumento de la glucólisis permita que se deriven parte de los metabolitos a la ruta de las pentosas fosfato (PPP) y así generar NADPH en grandes cantidades con el objeto de mantener la proliferación celular (Young y Anderson 2008).

Función mitocondrial y cáncer

La mitocondria, como generador fundamental de energía celular, también tiene un papel crítico en el progreso hacia el cambio metabólico, sobre todo debido a la generación de ROS como consecuencia de un elevado metabolismo oxidativo que excede la capacidad de la cadena de transporte electrónico mitocondrial (ETC). La cercanía entre la ETC y el DNA mitocondrial hace que la producción de ROS, que son agentes tóxicos para el DNA, pueda provocar mutaciones, que trunquen la ETC y gene-

ren más ROS que provoquen más mutaciones, entrando en un ciclo de retroalimentación positiva que puede favorecer el proceso tumoral (Trachoothman *et al.* 2009).

El metabolismo tumoral también modifica otras señales de identidad del cáncer; este es el caso de la evasión de la apoptosis mediada por la asociación a nivel de la membrana mitocondrial externa de la hexoquinasa (HK) y de un canal aniónico dependiente de voltaje (VDAC) (Pedersen, 2007); esta asociación está promovida por Akt, una kinasa que favorece la supervivencia y el crecimiento celular, a través de su interacción de otras dos enzimas claves en la regulación del metabolismo, una situada "upstream" de Akt, la PI3K, y otra situada "downstream", la mTOR (Kroemer y Pouyssegur, 2008). Akt puede resultar activada como consecuencia de la inhibición de la fosfatasa PTEN, la cual actúa como un regulador negativo de Akt. La inactivación de PTEN es llevada a cabo fundamentalmente por ROS. Se puede establecer aquí una conexión entre PTEN y TIGAR, de forma que la desregulación de TIGAR compromete la expresión de PTEN de forma indirecta, a través de la producción de ROS por la ETC.

Flujos metabólicos

Los tumores se comportan como órganos, en la medida en que pueden establecer flujos con otras partes del cuerpo del hospedador, tanto a nivel celular, entre las células tumorales y las células estromáticas, utilizando estas últimas el lactato para regenerar piruvato, que vuelve a la células cancerosa para ser utilizado en la síntesis de ATP por fosforilación oxidativa (Koukourakis *et al.*, 2006), como a nivel de órganos, de forma que se establece una especie de ciclo de Cori entre el hospedador y el tumor, enviando éste lactato hacia el hígado, que lo convierte en glucosa que es captada de nuevo por el tumor, permitiendo un reciclado del lactato generado en exceso por la célula tumoral; este reciclado supone, no obstante, un elevado coste energético (Tisdale 2002).

Metabolismo tumoral y epigenética

Hasta ahora se ha hecho evidente la relación entre metabolismo y genética tumorales. Esta relación se extiende hasta el nivel epigenético, donde podemos encontrar cambios en determinados residuos de lisina de las histonas por acetilación, la cual parece estar promovida por el exceso de acetil-CoA que se genera de la elevada actividad de ATP citrato liasa (ACL). Esta acetilación puede revertirse gracias a la acción de desacetilasas dependientes de NAD, las sirtuinas (Haigis y Sinclair 2010). Es un campo que necesita más trabajo, pero se ha demostrado que la supresión mediada por RNAi de la ACL inhibe el crecimiento del tumor (Hatzivassiliou *et al.*, 2005).

Destoxificación

También podemos encontrar que como consecuencia de su actividad metabólica desorbitada, las células tumorales generan una gran cantidad de productos tóxicos para sí mismas. Se piensa que las células tumorales podrían requerir de mecanismos de detoxificación para sobrevivir. Ese sería el caso de la enzima NUDIX, una hidrolasa que actúa sobre el pool de nucleótidos eliminando aquellos que no son nucleósidos trifosfato característicos del DNA (Hsu y Sabatini, 2008). Más esfuerzo se debe poner en dilucidar la implicación de este tipo de enzimas en el desarrollo tumoral.

A la espera de novedades

Esta es solo una pequeña muestra de la multitud de procesos relacionados con el metabolismo que favorecen el desarrollo del tumor. Hsu y Sabatini, en su ensayo de 2008 en *Cell*, plantean una serie de cuestiones acerca del metabolismo tumoral, como cuán maleable es el metabolismo del cáncer, si son necesarios todos los estados de adaptación metabólica para que la célula tumoral progrese desde la etapa de tumor primario hacia la invasión y la metástasis o si la célula tumoral posee rutas metabólicas únicas, que no están presentes en las células normales. Estas y otras preguntas son el nuevo punto de partida en la lucha por comprender el metabolismo tumoral.

36

Bibliografía citada:

- Gottlieb E, Tomlinson IP (2005). Mitochondrial tumor suppressors: a genetic and biochemical update. *Nature reviews cancer* 5: 857-866.
- Haigis MC, Sinclair DA (2010). Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance. *Annual Review Pathology* 5: 253-295.
- Hanahan D, Weinberg RA (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144: 646-674
- Hatzivassiliou G, Zhao F, Bauer DE, Andreadis C, Shaw AN, Dhanak D, Hingorani SR, Tuveson DA, Thompson CB (2005). ATP citrate lyase inhibition can suppress tumor cell growth. *Cancer cell* 8: 311-321.
- Hsu P, Sabatini D (2008). Cancer cell metabolism: Warburg and Beyond. *Cell* 134: 703-708
- Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Harris AL, Sivridis E (2006). Comparison of metabolic pathways between cancer cells and stromal cells in colorectal carcinomas: a metabolic survival role for tumor associated stroma. *Cancer research* 66: 632-637.
- Kroemer G, Pouyssegur J (2008). Tumor cell metabolism: Cancer's achilles heel. *Cancer cell* 13: 472-482
- Lane D (1992). p53, the guardian of genome. *Nature* 358: 6-15.
- Mazurek S, Boschek CB, Hugo F, Eigenbrodt E (2005). Pyruvate Kinase type M2 and its role in tumor growth and spreading. *Seminars cancer biology* 15: 300-308.
- Menendez JA, Lupu R (2007). Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis. *Nature Reviews Cancer* 7: 763-777.
- Pedersen PL (2007). Warburg, me and Hexokinase 2: Multiple discoveries of key molecular events underlying one of cancer's most common phenotypes the "Warburg effect". *Journal Bioenergetics Biomembranes* 39: 211-222.
- Tisdale MJ (2002). Cachexia in cancer patients. *Nature Reviews Cancer* 2 862-871.
- Trachooman D, Alexandre J, Huang P (2009). Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? *Nature Reviews Drug Discovery* 8: 579-591.
- Wang HQ, Altomare DA, Skele KL, Poulidakos PI, Kuhajda FP, Di Cristofano A, Testa JR (2005). Positive feedback regulation between AKT activation and fatty acid synthase expression in ovarian carcinoma cells. *Oncogene* 24: 3574-3582.
- Warburg O, Posener K, Negelein E (1924). Über den Stoffwechsel der tumoren. *Biochemie Zentrum* 152, 319-344.
- Young CD, Anderson SM (2008). Sugar and fat - that's where it's at: metabolic changes in tumors. *Breast Cancer Research* 10: 202-211.