

TRABAJO FIN DE GRADO

**METABOLISMO DE
CÉLULAS CANCEROSAS**

Autor: Laura Patricia Tribastone Trujillo

Tutor: Juan Ignacio Frías Viera

Grado en Farmacia. Curso 2019-2020

ARN

ADN

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	6
OBJETIVOS Y METODOLOGÍA	7
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	8
1. La glucosa y el efecto Warburg	10
2. Las mutaciones genéticas	13
3. La hipoxia	15
4. La glutamina	16
CONCLUSIONES.....	18
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19

RESUMEN

Los estudios y las investigaciones realizadas acerca del metabolismo cancerígeno en la actualidad nos informan que las células cancerosas tienen tres objetivos claramente definidos: evitar la muerte celular, poder sobrevivir en ambientes ácidos, hipóxicos y bajo en nutrientes, y su capacidad de crecimiento. Esto hace que ellas mismas sean capaces de modificar algunas rutas metabólicas con el fin de obtener energía de manera rápida gracias a la elevada captación de glutamina y de glucosa, esta última mediante lo que se conoce como efecto Warburg. Este cambio provoca que puedan llevar a cabo una proliferación celular descontrolada y así poder expandirse hacia otros tejidos cercanos. Cabe destacar que, para evitar la muerte celular, las células cancerígenas inhiben rutas apoptóticas, inactivan factores de crecimiento de células malignas y eludir al sistema inmune gracias al ambiente ácido producido por la reprogramación metabólica.

Palabras clave: metabolismo, cáncer, glucosa, efecto Warburg.

ABSTRACT

Studies and research on cancer metabolism currently inform us that cancer cells have three clearly defined objectives: to avoid cell death, to survive in acidic, hypoxic and low-nutrient environments, and their ability to grow. This makes them capable of modifying some metabolic pathways in order to obtain energy quickly thanks to the high uptake of glutamine and glucose, the latter through what is known as the Warburg effect. This change causes them to carry out uncontrolled cell proliferation and thus be able to expand to other nearby tissues. Notably, to prevent cell death, cancer cells inhibit apoptotic pathways, inactivate malignant cell growth factors, and bypass the immune system thanks to the acidic environment produced by metabolic reprogramming.

Key words: metabolism, cancer, glucose, Warburg effect.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es hoy en día una de las enfermedades más prevalentes en todo el mundo. A pesar del avance en el diagnóstico y en la terapia, sigue sin encontrarse una cura, por lo que el índice de mortalidad aún es elevado. Por ello, es necesario la búsqueda de nuevos tratamientos, pero para esto, es importante saber distinguir a las células cancerosas de las células sanas. Según la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) el número de nuevos casos de cáncer diagnosticados en España en el año 2020 alcanzará los 277.394, cifra muy similar a la de 2019, con 277.234 de casos.

Las células cancerosas se diferencian del resto de células del organismo por su capacidad autónoma y descontrolada de proliferación y crecimiento celular. Esta característica las dota de una reprogramación metabólica dado su elevado requerimiento de nutrientes, energía y actividad biosintética. De esta manera, algunas rutas metabólicas se ven afectadas y modificadas para el propio beneficio de este tipo de células, como por ejemplo ocurre con la obtención de glucosa.

Además de lo anterior, también se ven modificadas otras capacidades biológicas incluyendo: la inducción a la angiogénesis, la activación de la invasión y la metástasis, la evasión de supresores de crecimiento. Los nuevos avances en la investigación han añadido las siguientes marcas distintivas: la promoción de la inflamación, la inestabilidad genómica y mutacional, la desregulación energética y la evasión del sistema inmune.

OBJETIVOS Y METODOLOGÍA

El objetivo de este trabajo es revisar el resurgir del denominado efecto Warburg a la vista de los conocimientos actuales sobre el metabolismo de las células cancerosas y señalar los aspectos relevantes clínica y farmacéuticamente de este fenómeno.

La búsqueda de información se ha realizado consultando diferentes fuentes bibliográficas tanto referencias electrónicas como libros y trabajos realizados por otros alumnos de diferentes universidades de España. Caben destacar páginas web como Naukas, Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM), Medigraphic y CancerQuest, utilizadas para enfocar correctamente los resultados y motivos de discusión del presente trabajo. Así mismo, se ha utilizado la base de datos del National Center for Biotechnology Information (NCBI) concretamente la sub-base de referencia clínica: Pub-Med.

Los resultados se han analizado mediante tablas Excel y se han representado gráficamente empleando el mismo programa.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El interés general del denominado efecto Warburg y el de este concepto junto al metabolismo glicolítico del cáncer a lo largo del tiempo se muestran en la **Figura 1**.

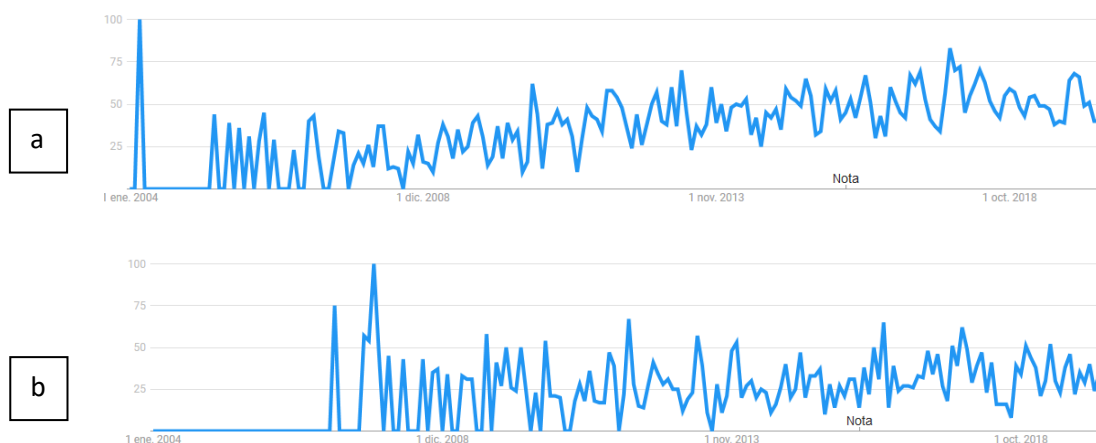


Figura 1. Se representa el interés general generado por el efecto Warburg (a) y por el efecto Warburg en coincidencia con el concepto de metabolismo glicolítico del cáncer (b) en una búsqueda mediante “google trends”. Se observa dicho incremento a partir de 2009.

Se llevó a cabo una búsqueda de términos booleana empleando dos periodos de tiempo. Los resultados se muestran en la **Tabla 1**. A partir de estos resultados se generaron los gráficos mostrados en la **Figura 2**.

Palabras clave en PubMed	Artículos de menos de 2 años (2018-2020)				Artículos de más de 10 años (2010-2020)			
	Total	Humans	Clinical trial	Review	Total	Humans	Clinical trial	Review
Cancer	445913	251862	9682	58264	1621634	1236379	52650	23229
Cancer effects	166350	101976	6115	21905	614689	481842	33749	89570
Cancer cell effects	74319	43337	1434	7854	258789	196710	7629	28211
Cancer metabolism	74605	58874	1269	11664	339385	387467	7034	50952
Warburg effect	831	386	3	196	2569	1695	15	669
Cancer and glucose	6131	3141	163	807	21097	14739	857	3028
Cancer environment	15108	7071	81	4513	39359	25493	283	11763
Cancer and genetic mutations	28070	18741	648	4242	112054	92285	2862	17938
Cancer and glycolysis	2835	1468	29	426	7921	5583	90	1345
Cancer hypoxia	4483	2331	37	781	16475	12031	287	2461

Tabla1. Resultados de búsqueda en Pub-Med de artículos científicos en los últimos 10 y 2 años conteniendo los términos de búsqueda indicados.

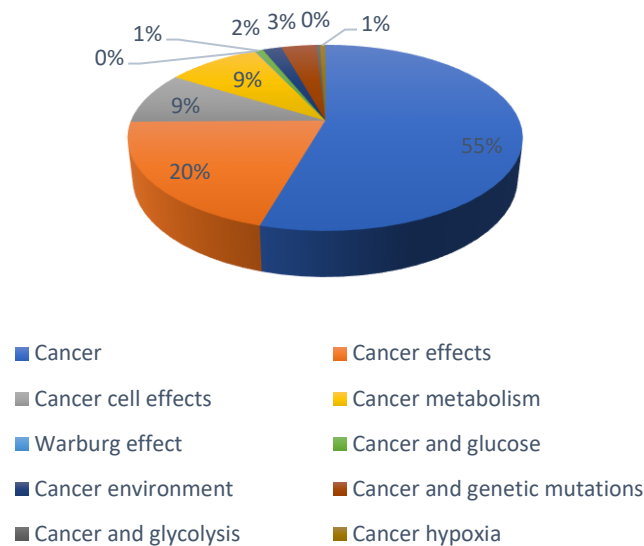


Figura 2. Representación gráfica de la Tabla 1.

La mejor forma de visualizar el impacto que el efecto Warburg ha tenido a lo largo del tiempo en el trabajo científico es analizar la ratio de trabajos científicos acerca de este efecto en referencia al metabolismo de las células cancerosas respecto del total de artículos relativos al metabolismo de las células cancerosas (glicolisis fundamentalmente). Para ello se llevó a cabo el análisis en periodos de 5 años que se muestra resumido en la **Figura 3**.

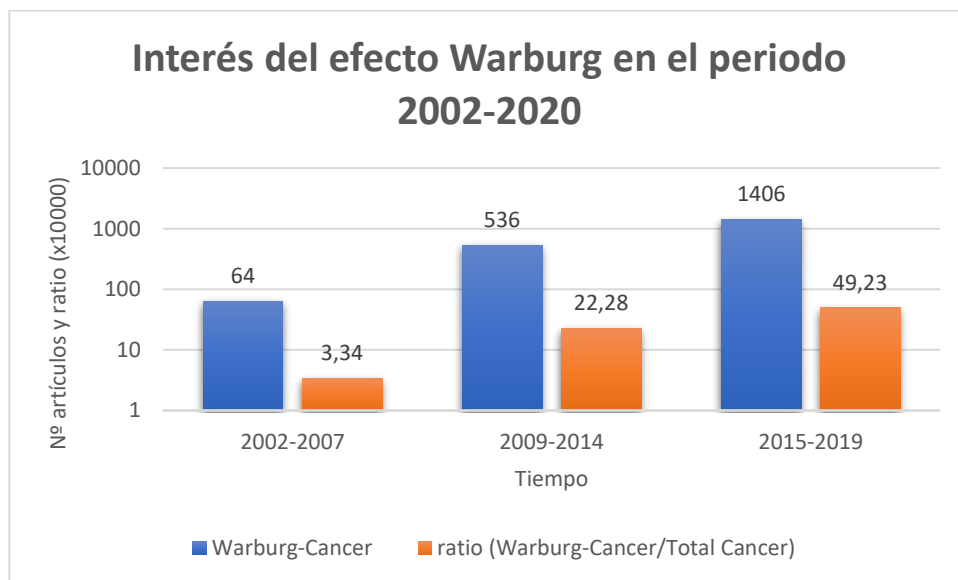


Figura 3. Total, de artículos relativos al efecto Warburg específicamente relacionados con el metabolismo de las células cancerosas (metabolismo glicolítico) (azul) y la ratio (x10000) sobre el total de artículos publicados referentes al metabolismo de células cancerosas (naranja), durante periodos de 5 años, empleando Pub-Med como fuente de datos.

A partir de los datos proporcionados por la **Tabla1**, y las **Figuras 1 ,2 y 3**, hemos observado un incremento en el número de artículos relativos al denominado efecto Warburg de las células cancerosas a lo largo del periodo 1960-2020 especialmente en los últimos tramos de 5 años. De la misma manera, detectamos el interés en la asociación del metabolismo glicolítico de las células cancerosas (efecto Warburg) con diferentes aspectos clínicos y farmacológicos con potencial interés terapéutico en la lucha contra diferentes tipos de cánceres (no mostrado en los resultados).

El análisis de los artículos que han sido identificados en la **Tabla 1** relativos al efecto Warburg, nos ha permitido agrupar y clasificar estos trabajos en campos específicos de relevancia clínica que describimos a continuación.

1. La glucosa y el efecto Warburg

Las células normales del organismo obtienen energía para poder realizar sus funciones vitales mediante la oxidación de compuestos orgánicos y para llevarla a cabo es necesaria la presencia de oxígeno, este proceso recibe el nombre de respiración aerobia. Los azúcares son los principales elementos utilizados por las células para cubrir sus requerimientos energéticos, destacando a la glucosa. La respiración aerobia se divide en tres etapas:

- Glucólisis: reacciones en cadena cuya finalidad es la utilización de la glucosa para su descomposición en dos moléculas y su posterior obtención de piruvato.
- Ciclo de Krebs o Ciclo del Ácido Cítrico: anteriormente se produce la transformación de piruvato en Acetil-CoA, el cual entra en el ciclo y tras ocho etapas se genera la mayor cantidad de electrones, es decir, energía en forma de NADH y FADH₂
- Cadena transportadora de electrones: utiliza los electrones generados en la anterior etapa y tras un gradiente electroquímico de protones a través de la membrana mitocondrial interna, promueve la síntesis de ATP por medio de la quimiósmosis.

La primera etapa es la única que se realiza en el citoplasma celular, las demás son llevadas a cabo en la mitocondria. Si una célula completa solo la etapa de glucólisis, solo generará 2 moléculas de ATP por cada glucosa. Sin embargo, si completa el proceso entero, se generarán 38 moléculas de ATP.

Las células tumorales o cancerosas modifican su metabolismo energético de manera que lo reprograman para poder abastecer sus demandas biogénicas y así mantener un crecimiento rápido y descontrolado. Por lo que es de esperar que estos cambios afecten a la obtención de ATP, es decir, de energía.

En las células normales, en presencia de oxígeno el metabolismo está dirigido hacia la respiración celular que finaliza con la fosforilación oxidativa y la obtención de energía en forma de ATP. En ausencia de oxígeno, la célula enfoca su metabolismo hacia la glucólisis, de manera que la captación de glucosa provoca la producción de ATP y de piruvato que, más tarde, por acción de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) es transformado en lactato y es secretado en vez de ser oxidado en la mitocondria.

Por el contrario, las células cancerosas metabolizan la glucosa de manera distinta, realizan la glucólisis en presencia de oxígeno. Esto quiere decir que el piruvato resultante de la glucólisis en vez de entrar en forma de Acetil-CoA en la mitocondria para seguir con el ciclo, será desviado hacia la producción de ácido láctico. Por lo que la célula evita el inicio del Ciclo de Krebs y puede mantener de esta manera el flujo glucolítico elevado.

Fue el investigador y bioquímico alemán Otto Warburg (1883-1970) quien planteó esta teoría en 1924 al observar que la función bioenergética de las mitocondrias de las células cancerígenas se encontraba alterada, presentando una desregulación metabólica. Había observado que las mitocondrias en este tipo de células son más pequeñas y con defectos morfológicos que inhiben la capacidad de oxidar de manera efectiva la glucosa a dióxido de carbono. De esta manera justificaba que el piruvato resultante de la glucólisis no pudiese entrar en ellas y el metabolismo de la glucosa no siguiera su camino habitual, desviándose hacia la producción de ácido láctico.

Warburg demostró que tanto la captación de la glucosa como la glucólisis funcionaban mucho más rápido en la mayoría de tumores sólidos que en los tejidos sanos y postuló que esta transformación en el metabolismo celular es la causa fundamental de la enfermedad del cáncer. Gracias a toda la investigación recibió el Premio Nobel en 1931 por su tesis “La causa primaria y la prevención del cáncer”.

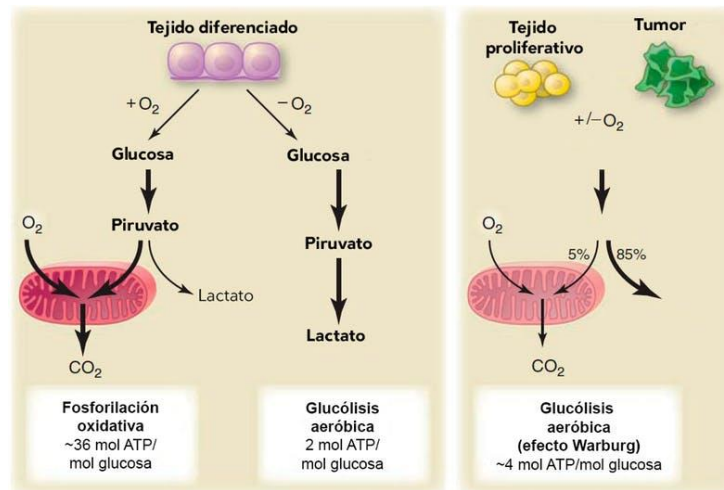


Figura 4. El efecto Warburg y el cáncer. Fuente: Dr. Jason Fung en *Cáncer*, Dr. Jason Fung

A esta desregulación metabólica se le denomina Efecto Warburg. El aumento de la glucólisis aerobia confiere ventajas proliferativas a las células cancerígenas al generar gran cantidad de fuentes energéticas e intermediarios de carbono para la biosíntesis.

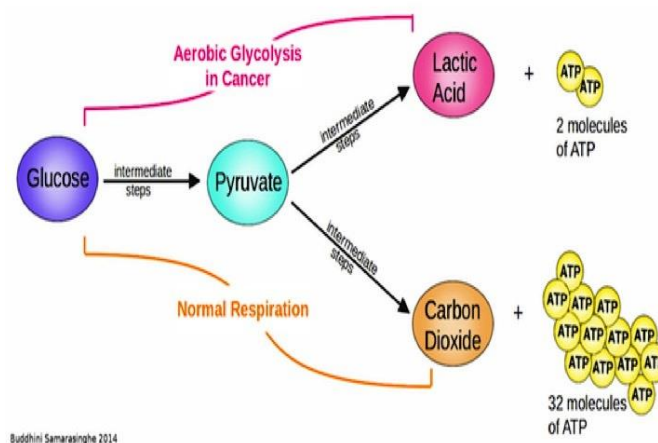


Figura 5. *En las células cancerosas que se someten a la glucólisis aeróbica (vía rosa), la glucosa se descompone en piruvato y luego en ácido láctico, produciendo solo dos moléculas de ATP. En las células que se someten a la respiración normal (vía naranja), la glucosa se descompone completamente en piruvato, que luego se procesa en dióxido de carbono, produciendo 32 moléculas de ATP. (Crédito de la imagen: Buddhini Samarasinghe)*

Que las células cancerosas no puedan completar el proceso completo de la respiración celular está justificado, en la mayoría de veces, por cambios en su ADN. Estas mutaciones confieren ventajas a la célula como el uso de los productos de la glucólisis (ácido bicarbónico y ácido láctico) las ayudan a sobrevivir al producir elementos que favorecen su supervivencia. De tal manera que, este ácido láctico provoca la aceleración del crecimiento tumoral y promueve la angiogénesis y metástasis, así como el establecimiento de un ambiente ácido cuyo fin es impedir la acción del sistema inmune contra estas células.

También algunas investigaciones sugieren que llevar a cabo solo la glucólisis las ayuda a no ser reconocidas por el sistema inmune, ya que cambios en el ambiente metabólico detienen a las células del sistema inmune. Por último, estos cambios metabólicos pueden activar oncogenes y proteger de la muerte a las células cancerígenas.

2. Las mutaciones genéticas

Adquirir mutaciones en genes como los supresores tumorales (p53) encargados de promover la fosforilación oxidativa o en oncogenes puede provocar en la célula tumoral una acumulación de las mismas a lo largo de la vida de un ser vivo y alteran funcionalmente las vías de señalización que regulan la programación metabólica. Especialmente el metabolismo de la glucosa está conectado con el control del crecimiento activando y silenciando genes tumorales que provocan la proliferación descontrolada de este tipo de células.

La proteína supresora de tumores p53 lleva a cabo funciones estrechamente ligadas con las células cancerosas. Dentro de las cuales encontramos algunas tan importantes como que: se encarga de inhibir el desarrollo maligno; induce la

apoptosis, la detención del ciclo celular y la respuesta que previene a la proliferación de células dañadas, arreglando también de esta manera daños en el ADN; es un factor de transcripción que permite inducir la expresión de un gran número de genes diana; regula los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) por la activación de genes que aumentan o disminuyen los niveles de estas moléculas.

Las células con deficiencia en p53 presentan un radio alto de glucólisis, elevada producción de lactato y la respiración mitocondrial disminuida, esto da a entender que esta proteína es capaz de suprimir el efecto Warburg.

A pesar de las diferencias que presentan los cánceres humanos en cuanto a metabolismo, el fenotipo metabólico de Warburg está ampliamente asociado al cáncer. De hecho, la tomografía por emisión de positrones (PET) se beneficia del efecto Warburg para detectar el cáncer. Se encarga de evaluar las funciones de tejidos y órganos mediante la identificación de cambios a nivel celular utilizando la radiosonda 18-fluorodesoxiglucosa (FDG) que se asemeja a la glucosa, por lo que se acumula al aumentar la captación de glucosa en las células tumorales. En otras palabras, los tumores muestran un elevado consumo de glucosa y FDG en comparación con los tejidos normales.



Figura 6. *Máquina de escaneo PET*

Cuando se cultivan “in vitro” células normales, estas pueden propagarse un número limitado de veces (entre 60 y 70) antes de entrar en el proceso de envejecimiento que acabará con la muerte celular. Este fenómeno no se observa en las células tumorales en cultivo, ya que puede ser revertido por mutaciones en los genes Rb y p53. Otro mecanismo por el cual las células limitan su división celular es debido al acortamiento de los telómeros por la pérdida de la actividad

de la enzima telomerasa. Recientemente se ha demostrado que las células tumorales mantienen la actividad de esta enzima, lo que facilita su proliferación ilimitada. Alteraciones en los genes que codifican estas proteínas se asocian con el desarrollo del fenotipo tumoral.

3. La hipoxia

Otra característica del metabolismo tumoral son las fluctuaciones de oxígeno. Las células cancerígenas al incrementar su proliferación la formación de vasos sanguíneos se ve afectada por lo que conduce a un déficit de oxigenación local, debido a que el crecimiento se ve limitado a una región de aproximadamente 10 células a partir de un vaso sanguíneo lo que provoca una lejanía de las células con los vasos.

Esta falta de oxígeno hace que los factores inducibles por hipoxia (HIF-1) active su respuesta a la escasez de oxígeno y controle así la expresión de gran cantidad de genes, entre los que destacan los que controlan el desarrollo de vasos sanguíneos, transportadores de glucosa y enzimas glucolíticas o factores de supervivencia tumoral. Estos factores son esenciales para mantener la homeostasis del oxígeno en la célula y para la adaptación a niveles bajos de oxígeno.

Tanto la activación de la piruvato deshidrogenasa quinasa tumoral (PDK), isoenzima de la PDK que evita que el piruvato resultante de la glucólisis entre en el Ciclo de Krebs; como la activación de la lactato deshidrogenasa son funciones claves desarrolladas por la HIF-1 que favorecen el metabolismo tumoral.

La enzima PDK se encarga de la inhibición del complejo piruvato deshidrogenasa (PDC) que potencia el paso de piruvato a Acetil-CoA favoreciendo así la entrada de este último a la mitocondria y llevar a cabo la fosforilación oxidativa. Esta isoenzima se encuentra activada en procesos de proliferación acelerada, y es la responsable de que las células cancerosas consuman glucosa a un ritmo acelerado.

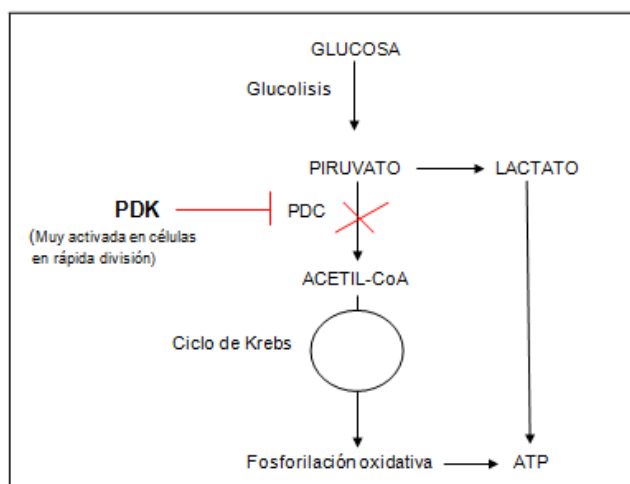


Figura 7. El efecto Warburg. PDK = Piruvato Deshidrogenasa Kinasa tumoral, PDC = Complejo Piruvato Deshidrogenasa. Fuente: adaptada de Novoa N, (2014).

4. La glutamina

El científico Harry Eagle fue quien descubrió que en los microambientes tumorales este compuesto se agota más rápidamente, ya que su captación permite proporcionar carbono para el crecimiento, obtención de nitrógeno reducido para la biosíntesis de novo de compuestos nitrogenados como por ejemplo los aminoácidos no esenciales.

A parte de la glucosa, la glutamina también sirve de fuente de energía para algunos cánceres ya que puede metabolizarse rápidamente hacia glutamato y a alfa-cetoglutarato y entrar en el Ciclo de Krebs.

Además, en el interior celular, la glutamina favorece la biosíntesis de nucleótidos o puede convertirse en glutamato gracias a la reacción mediada por la glutaminasa (GLS). Su conversión a glutamato neutraliza los radicales libres de peróxido.

La glutamina sufre, al igual que la glucosa, una reacción de oxidación por la glutamato deshidrogenasa (GDH) dando lugar a 2 NADH, 1 FADH₂, 1 GTP, 1 NH₄⁺ y 1 malato o un aspartato en caso de que el glutamato es transaminado y la reacción es catalizada por la aspartato transaminasa (AT). El amonio generado podrá ser utilizado para controlar los niveles de pH, mientras que el poder reductor NADH será utilizado para la síntesis de lípidos y la disminución de ROS.

La oxidación del malato puede continuar en la mitocondria o en el citosol, generando piruvato, CO₂ y NADH extra. En el citosol, el piruvato es utilizado para la producción de lactato por la glutaminolisis y de glucosa por la gluconeogénesis. En cambio, en la matriz mitocondrial, es transformado en Acetil-CoA para la formación de citrato.

Uno de los aminoácidos más importantes producidos por las aminotransferasas, encargadas de transferir amonio de un metabolito a otro, es la prolina. Es el precursor del colágeno de la matriz extracelular ayudando a la invasión tumoral. Son los oncogenes KRAS y mTOR los responsables de regular esta vía. KRAS es el que inhibe la glutamato deshidrogenasa y promueve a las aminotransferasas. Los otros oncogenes inducen una u otra según la necesidad celular.

Una vez obtenido el alfa-cetoglutarato y entrar en el Ciclo de Krebs, allí puede optar por dos vías. La primera es por la cual se obtiene malato, oxalacetato y citrato dando lugar a piruvato, aspartato y lípidos respectivamente. La producción de aspartato es fundamental debido a su papel en la fabricación de purina y pirimidina que sostiene la división celular. La segunda vía es la carboxilación reductora donde el alfa-cetoglutarato se transforma en citrato mediante el consumo de NADH y la enzima isocitrato deshidrogenasa, lo cual promueve la lipogénesis.

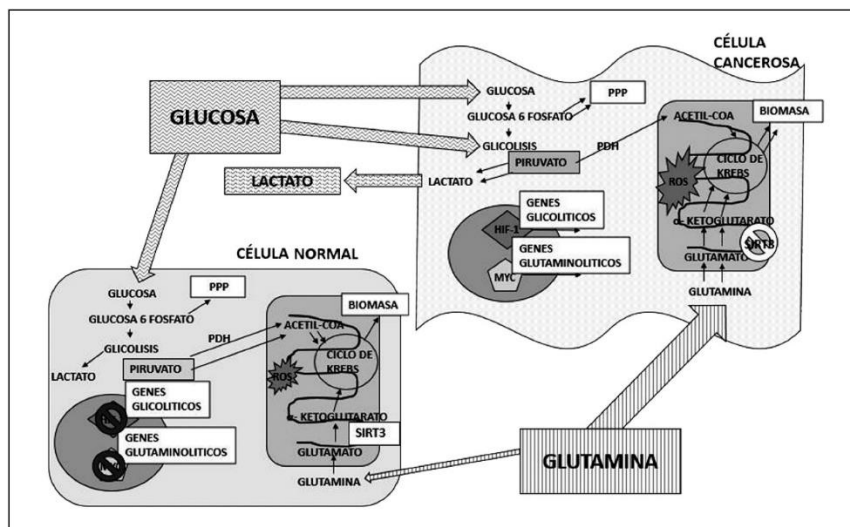


Figura 8. *Metabolismo celular: Célula normal vs célula cancerosa.*

CONCLUSIONES

El efecto Warburg en células cancerosas está recibiendo mucho interés científico en los últimos años, en parte debido a la importancia que el metabolismo de la glucosa está teniendo en el proceso canceroso.

El mecanismo por el que se produce este efecto podría ser simplemente la consecuencia de un daño en las mitocondrias consecuencia de la acumulación de daño en las células que inician el proceso canceroso y que desencadena una adaptación a la hipoxia del ambiente que existe dentro del propio tumor, o el resultado de que las mutaciones de genes en estadios precancerosos inhabilitan a las mitocondrias para evitar la apoptosis que de otra forma terminaría por matar a estas células cancerígenas. Ambas estrategias están presentes en células altamente tumorales y probablemente contribuyen a la diseminación y resistencia de los tumores.

Hoy en día, el desvío metabólico no se ha confirmado que sea la causa de la enfermedad como tal, ya que muchas de las células presentes en un tumor muestran un metabolismo oxidativo glucolítico completamente normal. La proporción entre unas y otras varía según el tipo de tumor del que se trate o del estadio del mismo. Por lo que existen autores que sostienen que el efecto Warburg es más bien una consecuencia del cáncer y no su causa, aunque no hay una conclusión definitiva en este campo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Cruz Hernandez, J., Rodriguez Sanchez, C., & Del Barco Morrillo, E. (2012). *Oncologia Clinica* 5º Edicion.

Hipoxia, B. C. C. M. (2010). cáncer. *An. R. Acad. Nac. Farm*, 76(3), 379-408.

Muñoz-Pinedo, C. Cristina Muñoz-August 2013: Cancer metabolism.

Álvarez, S. (2019). El metabolismo de la célula tumoral. *Naukas: ciencia, escepticismo y humor*

Mendiola, A. V., & Cruz, I. S. (2014). Metabolismo energético y cáncer. *Vertientes Revista Especializada en Ciencias de la Salud*, 17(2), 108-113.

Herrera-González, N. E., Martínez-García, F., & Mejía-Jiménez, E. (2015). El efecto Warburg: la mano derecha en el desarrollo del cáncer. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, 20(2), 171-177.

Warburg, O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956 Feb 24;123(3191):309-14. [PUBMED]

Hsu PP, Sabatini DM. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell*. 2008 Sep 5;134(5):703-7. [PUBMED]

Muñoz-Pinedo, C. (2013). SEBBM DIVULGACIÓN ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS.

Costa, Ó. H. M. (2015). Glicolisis, efecto Warburg y flexibilidad metabólica tumoral. *Encuentros en la Biología*, 8(154), 37-40.