



CÁNCER Y METABOLISMO

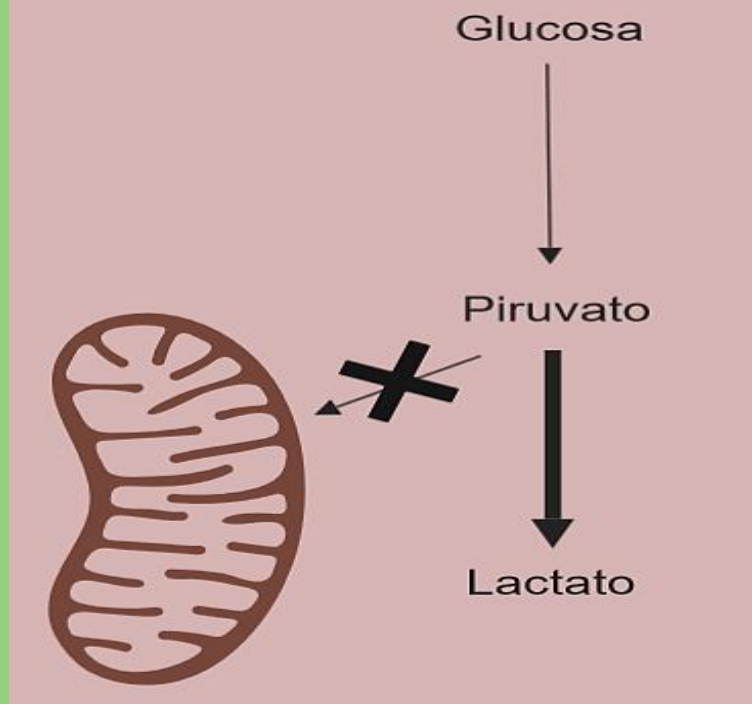
Rubén Jarillo González

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

Introducción

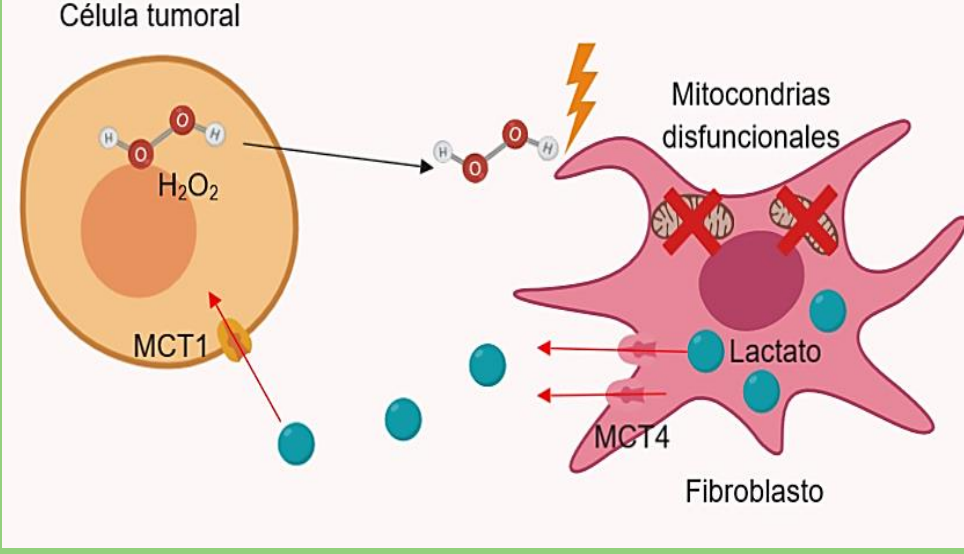
El término cáncer designa un grupo de enfermedades cuyas características principales son: señalización proliferativa incontrolada, resistencia a la apoptosis, angiogénesis, adquisición de inmortalidad replicativa, invasión activa y metástasis, y evasión de los supresores de crecimiento. Esto resulta en un crecimiento incontrolado de células anormales que se extiende más allá de sus límites habituales. En consecuencia, la célula tumoral aumenta su demanda energética y necesita alterar su metabolismo resultando en el llamado metabolismo reprogramado. Su evolución es común y suele comenzar con una lesión precancerosa y finalizar con un tumor maligno. Para que se genere esta progresión, debe de haber una alteración celular resultado de una interacción entre los factores genéticos, epigenéticos y diferentes agentes externos, denominados carcinógenos. (1,2)

1. Efecto Warburg



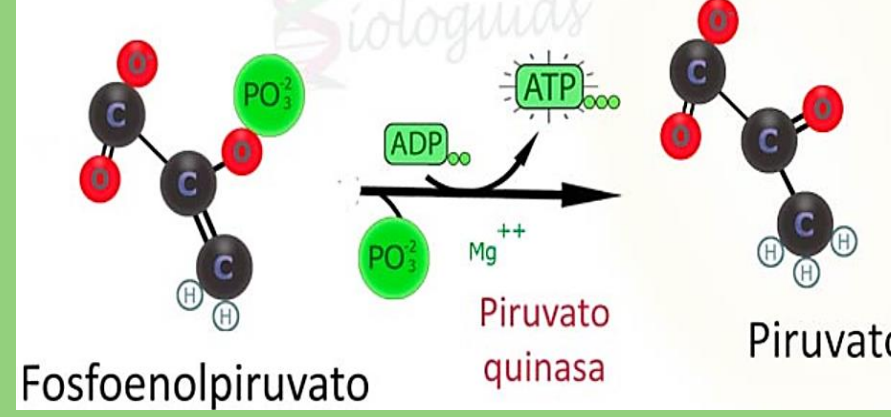
En los años 20, Otto Warburg (3) descubre que las células tumorales convierten glucosa en lactato independientemente del nivel de oxígeno.

2. Interacción del cáncer con su entorno. El efecto Warburg inverso



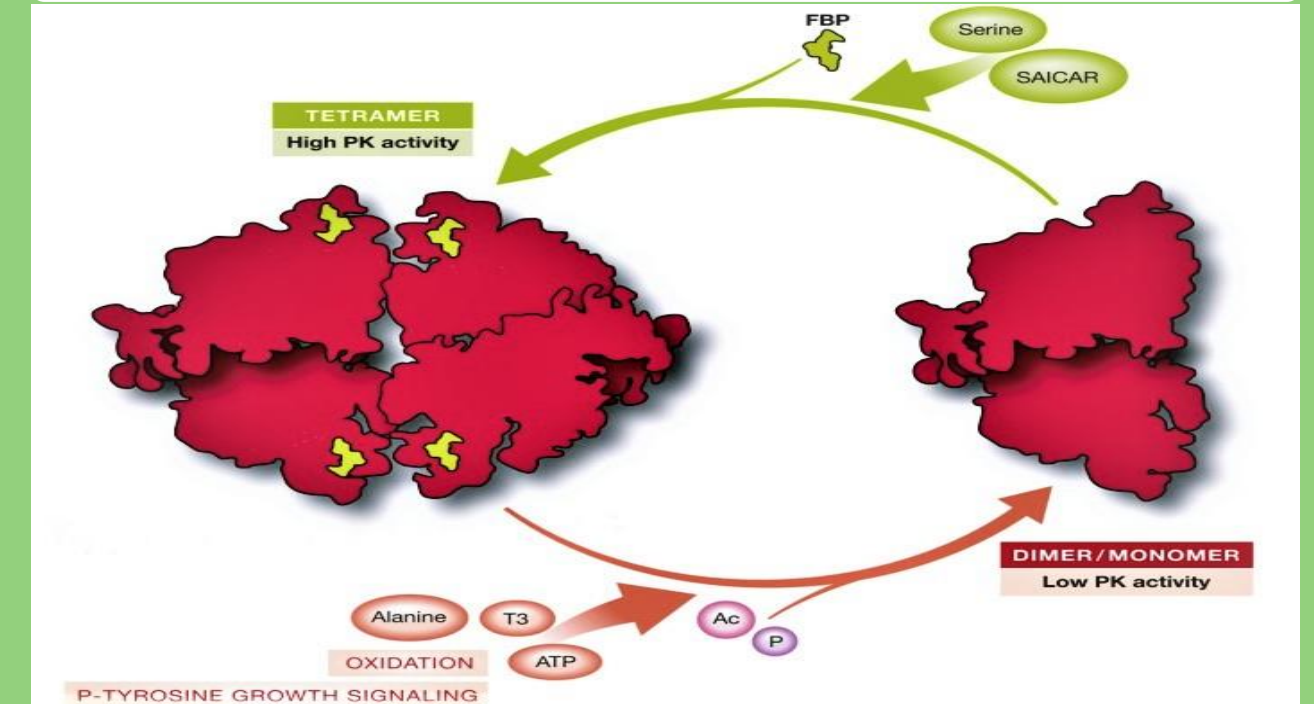
Pavlidis et al. (2) describieron que los fibroblastos asociados al cáncer liberaban lactato como consecuencia del estrés oxidativo producido por la secreción de peróxido de hidrógeno por la célula tumoral.

3. PKM2



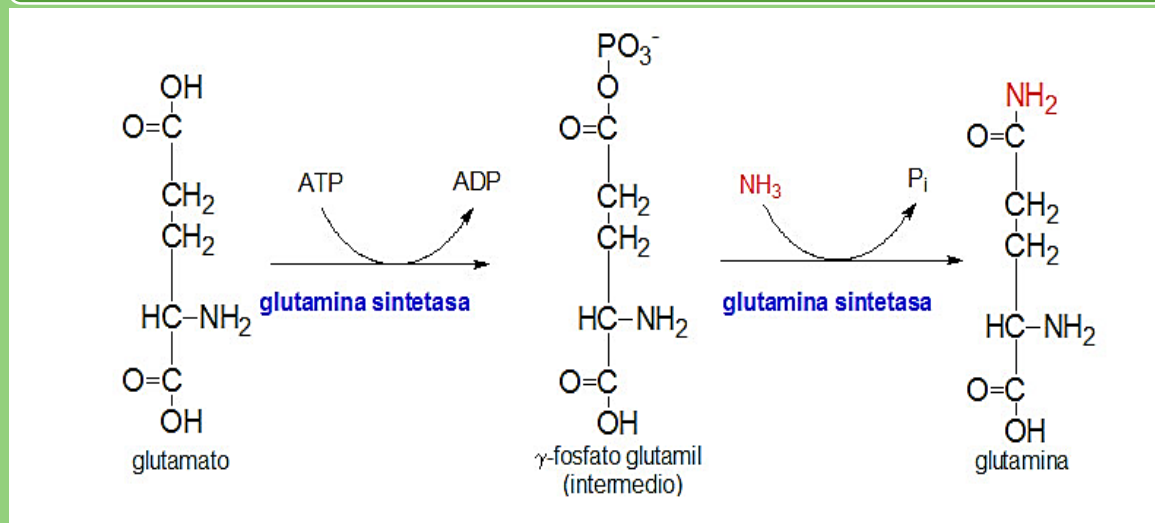
La piruvato quinasa es la enzima glucolítica que transforma el fosfoenolpiruvato en piruvato (4,5). El gen PKM codifica para dos isoformas, PKM1 y PKM2, solo diferenciadas por un corte y empalme alternativo de dos exones idénticos en longitud pero que codifican 22 aminoácidos diferentes. PKM2 es la isoforma más común de esta enzima en el cáncer.

4. Regulación de la actividad de PKM2



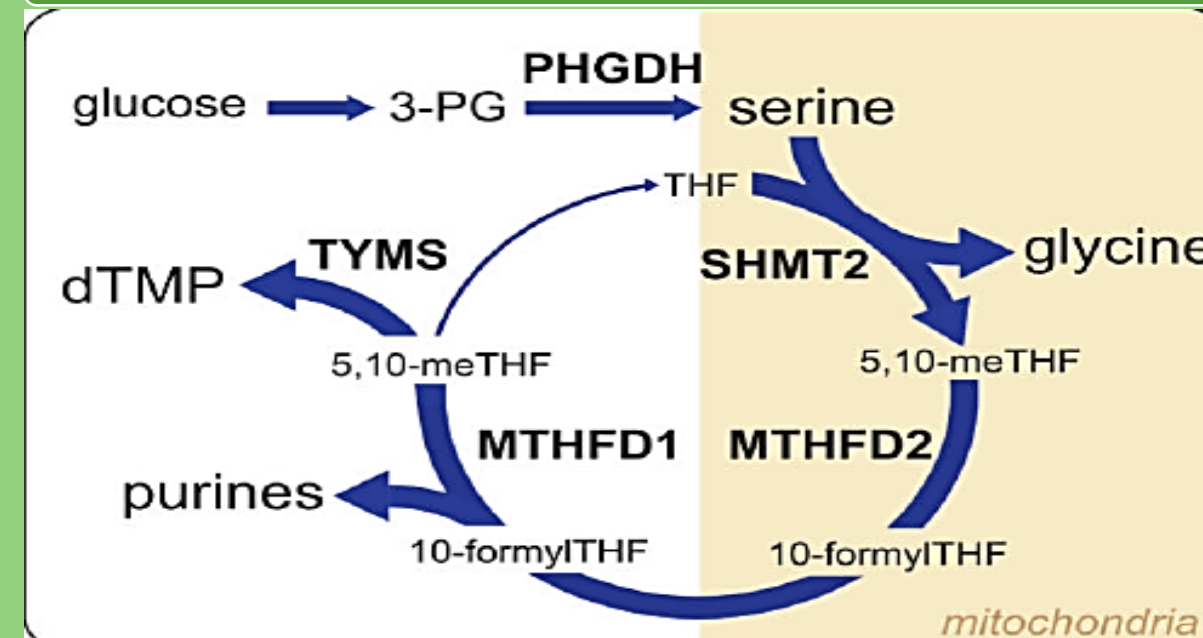
Para formar la conformación de tetrámero de más actividad, PKM2 depende de su unión a Fructosa-1,6-bisfosfato y otros activadores como son serina y SAICAR (Succinil aminoimidazol carboxamida ribótido). Por otro lado, fenilalanina, alanina, la hormona T3 y ATP desestabilizan la conformación de tetrámero, inhibiendo la actividad de esta enzima. (4,5)

5. Metabolismo de glutamina



La glutamina es sintetizada por la glutamina sintetasa a partir del glutamato. Por otro lado, la reacción contraria es llevada por la glutaminasa, formándose glutamato.(6)

6. Metabolismo de serina y de la ruta del folato



Gracias a esta ruta se sintetiza las bases nitrogenadas en la célula. Primero, la serina es convertida en glicina, transfiriendo un grupo metilo al tetrahidrofolato. Después, este metilen-tetrahidrofolato forma el 10-formil-tetrahidrofolato, que es el requerido para la síntesis de purinas.(7,8)

Objetivos

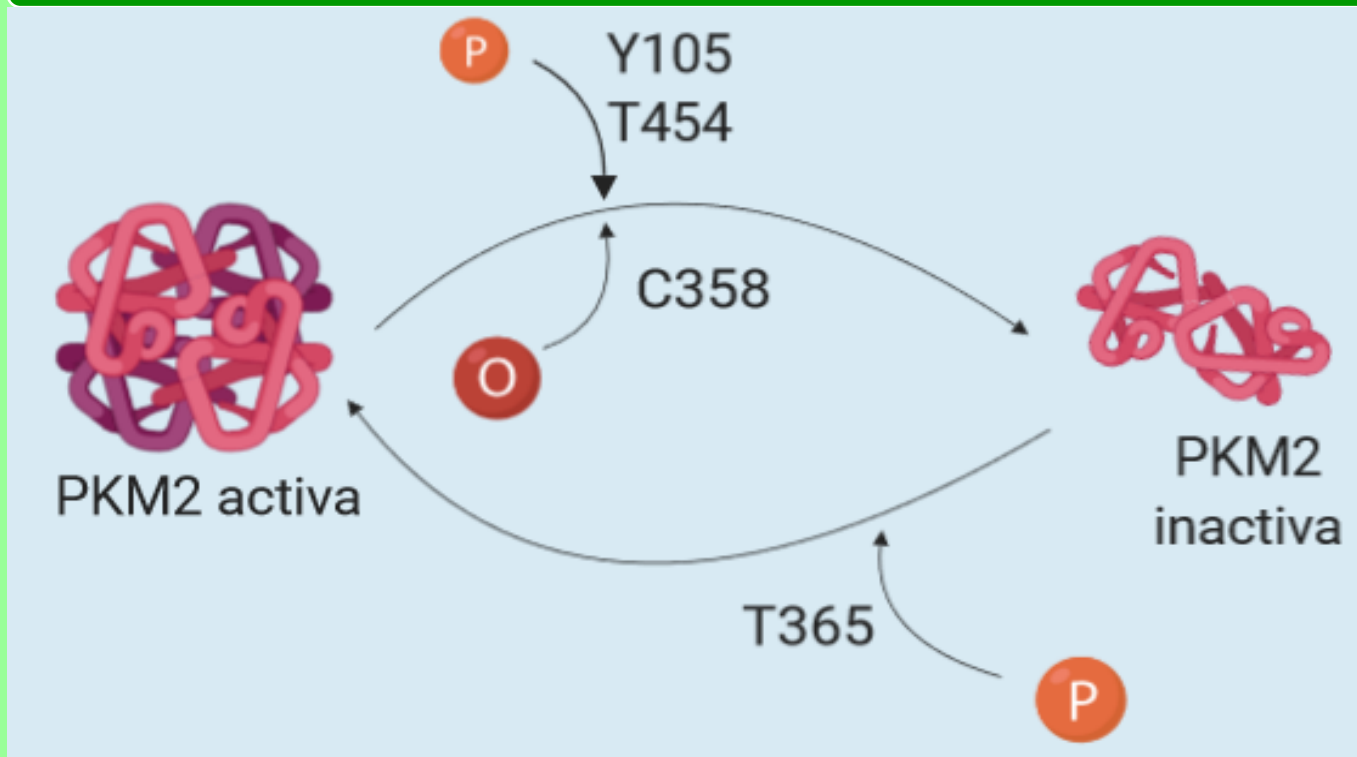
- Conocer el papel de PKM2 en la adaptación metabólica de las células tumorales.
- Comprender el beneficio que supone la modificación de otras rutas metabólicas importantes en el cáncer como son: el metabolismo de glutamina, serina y ruta del folato.

Material y Métodos



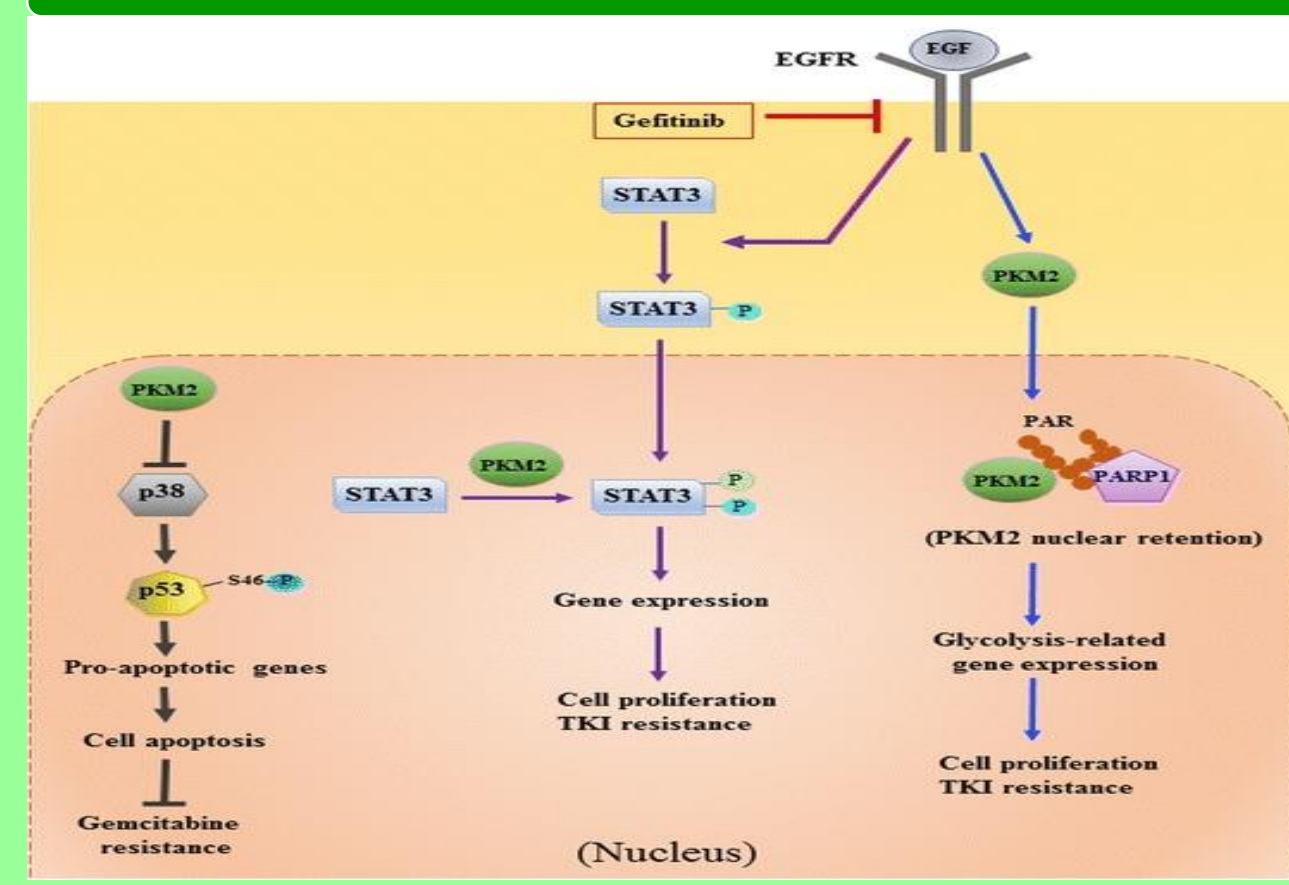
Resultados y Discusión.

1.1. PKM2 como enzima citosólica



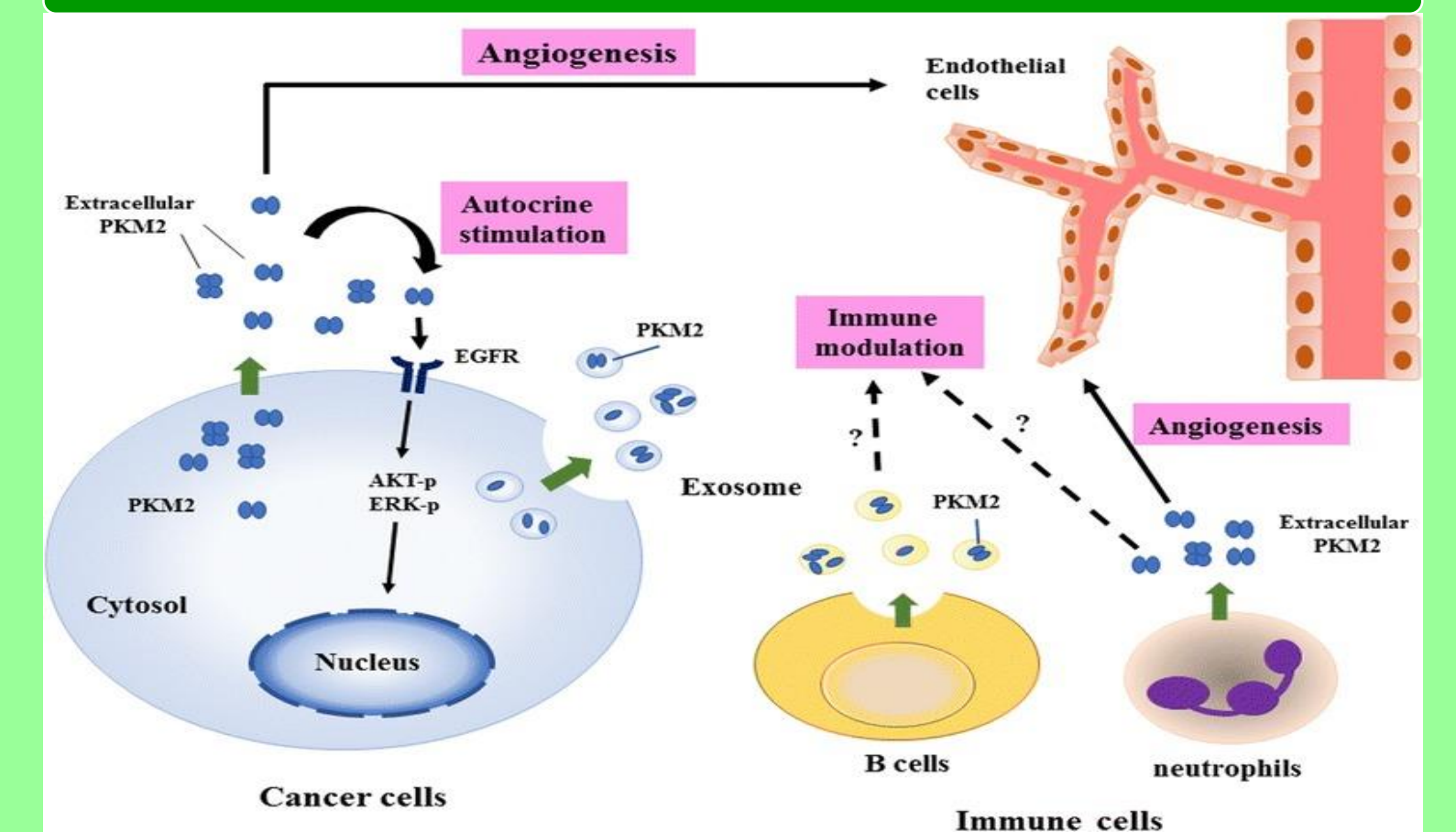
La actividad de PKM2 puede ser regulada gracias a modificaciones en algunos aminoácidos clave. La fosforilación de la **tirosina 105** interrumpe la unión a FBP para inhibir la conformación de tetrámero, disminuyendo así su actividad enzimática. La fosforilación de la **treonina 454** inhibe la actividad enzimática de PKM2 y, similar al caso anterior, hay un incremento en la producción de lactato y en la proliferación celular. Sin embargo, la fosforilación del residuo de **treonina 365** resulta en un aumento de la actividad de PKM2, aumentando la afinidad de PKM2 con sus sustratos PEP y ADP. (9,10)

1.2. PKM2 como regulador transcripcional.



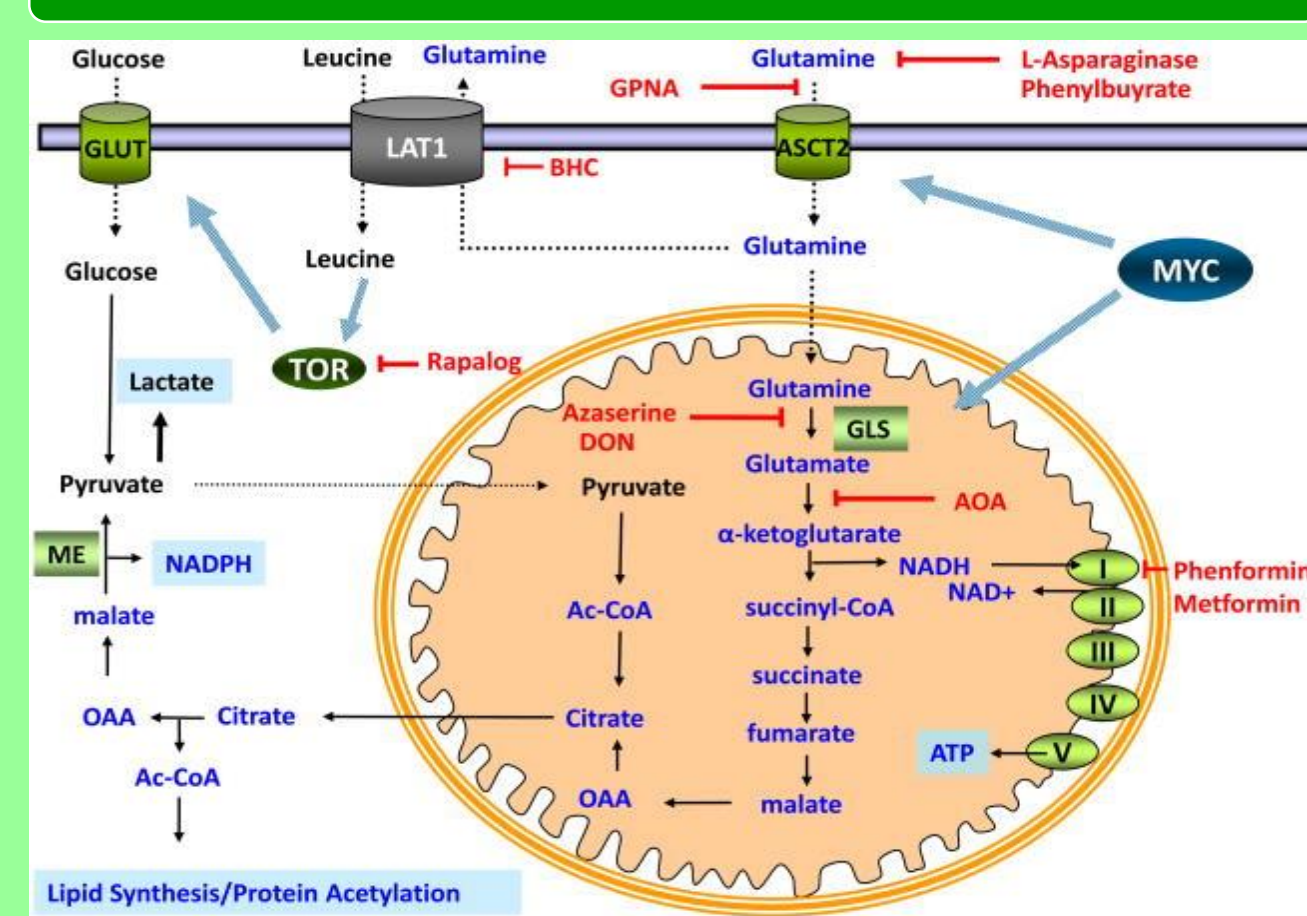
PKM2 se traslada al núcleo donde regula la expresión de genes actuando junto con HIF-1α y β-catenina o actuando como **proteína quinasa**, utilizando su sustrato, fosfoenolpiruvato, como donador de grupos fosfato (4).

1.3. PKM2 como regulador de señales extracelulares



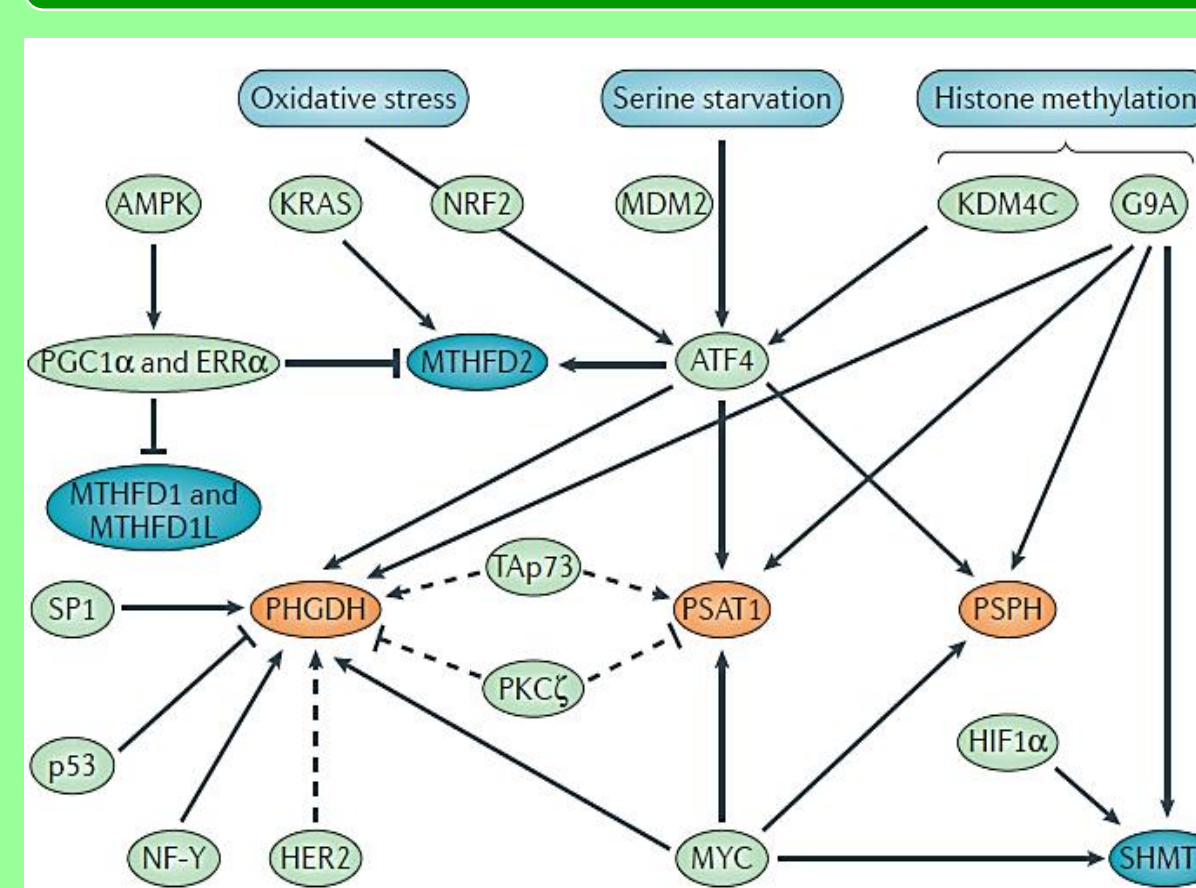
Buschow et al. fueron los primeros en detectar a PKM2 en los exosomas de linfocitos B. PKM2 se libera a la circulación sanguínea en forma de dímero. Esta PKM2 promueve la **angiogénesis** incrementando la **proliferación, migración y adhesión** a la matriz del endotelio vascular. (11,9)

2.1. Adición a la glutamina en el cáncer



Muchas células tumorales exhiben un fenómeno conocido como **"adición a la glutamina"** (12). Esta adición puede deberse a la regulación por oncogenes como **MYC** o **KRAS**. El oncogén **c-MYC** codifica una proteína que se une y transactiva genes encargados de la síntesis de nucleótidos que utilizan glutamina. Además, se ha observado una relación entre los niveles del oncogén **MYC** con el aumento de la glutaminólisis. Por otro lado, **KRAS** mutado puede incrementar la dependencia en aminotransferasas a través de la desregulación de **GLUT** para regular la formación de glutatión y controlar los niveles de las ROS.

2.2. Serina y ruta del folato en el metabolismo del cáncer



Se ha observado la actuación de proteínas propias de células tumorales en la regulación de este metabolismo, entre ellos estarían:

- **MYC**: induce enzimas de la síntesis de serina, como es el caso de PHGDH (fosfoglicerato deshidrogenasa).
- **HER2**: receptor de tirosina quinasa, se ha vinculado a la expresión del gen **PHGDH**.
- **H3K9**: histona H3 lisina 9 metiltransferasa aumenta la expresión de enzimas de la síntesis de serina y su metabolismo, como PHGDH o SHMT2.
- **KRAS**: está asociada con una mayor expresión en las enzimas del metabolismo del folato.

Por otro lado, durante las **fases S y G2/M** del ciclo celular, la pérdida de función del enzima **C-1-tetrahidrofolato sintetasa (MTHFD1)** disminuye la síntesis de Timidilato e incrementa la **incorporación de uracilo** en el ADN (13).

Conclusiones

- 1) La enzima PKM2 juega un papel fundamental en el desarrollo del cáncer, actuando como una enzima versátil fácil de regular, permitiendo a la célula controlar el consumo de glucosa y su derivación a rutas biosintéticas. También actúa como un regulador transcripcional junto con HIF-1α y β-catenina o directamente actuando como proteína quinasa fosforilando proteínas clave en la regulación de la transcripción de genes. El último papel de PKM2 es como mediador extracelular, promoviendo la angiogénesis y la migración celular.
 - 2) La ruta del metabolismo de glutamina es modificada para facilitar la síntesis de macromoléculas, dado que a la célula le interesa mantener un ritmo elevado de uso de este aminoácido, resultando en una adición por esta molécula.
 - 3) En las células tumorales, se modifica el metabolismo de serina y el ciclo del metilo activo para conseguir una mayor síntesis de nucleótidos y para producir mutaciones en el ADN.
- Podemos concluir que el metabolismo reprogramado es vital para la célula tumoral, gracias a él, la célula consigue diferentes ventajas selectivas que la permiten sobrevivir a un medio que le es hostil. Ejemplos de estas ventajas serían: la regulación de la expresión de genes, la activación de la angiogénesis a través de señales extracelulares, la mejora de la migración celular, etc.

Bibliografía

1. WHO. Cancer @ Www.Who.Int. 2018.
2. Potter M, Newport E, Morten KJ. The Warburg effect: 80 years on. *Biochem Soc Trans.* 2016 Oct 19;44(5):1499–505.
3. Danhier P, Barški P, Payen VL, Grasso D, Ippolito L, Sonveaux P, et al. Cancer metabolism in space and time: Beyond the Warburg effect. *Biochem Biophys Acta - Bioenerg.* 2017;1858(8):556–72.
4. Dayton TL, Jacks T, Vander Heiden MG. PKM2, cancer metabolism, and the road ahead. *EMBO Rep.* 2016;17(12):1721–30.
5. Alves-Filho JC, Pálsson-McDermott EM. Pyruvate kinase M2: A potential target for regulating inflammation. *Front Immunol.* 2016;7(APR):1–7.
6. Still ER, Yuneva MO. Hopefully devoted to Q: Targeting glutamine addition in cancer. *Br J Cancer.* 2017;116(11):1375–81.
7. Ducker GS, Rabinowitz JD. One-carbon metabolism in cancer and health. *Cell Metab.* 2017;25(1).
8. Newman AC, Maddocks ODK. One-carbon metabolism in cancer. *Br J Cancer.* 2017;116(12):1499–504.
9. Dong G, Mao Q, Xia W, Xu Y, Wang J, Xu L, et al. PKM2 and cancer: The function of PKM2 beyond glycolysis (Review). *Oncol Lett.* 2016;11(3):1980–6.
10. Wiesse EK, Hitozugi T. Tyrosine Kinase Signaling in Cancer Metabolism: PKM2 Paradox in the Warburg Effect. *Front Cell Dev Biol.* 2018;6(July):1–8.
11. Hsu MC, Hung WC. Pyruvate kinase M2 fuels multiple aspects of cancer cells: From cellular metabolism, transcriptional regulation to extracellular signaling. *Mol Cancer.* 2018;17(1):1–9.
12. Wise DR, Thompson CB. Glutamine Addiction: A New Therapeutic Target in Cancer. *Trends Biochem Sci.* 2011;35(8):427–33.
13. Yang M, Vousden KH. Serine and one-carbon metabolism in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(10):650–62.