

Mutación en el ADN mitocondrial y su relación con el cáncer de mama

Juan Alberto Tenorio Torres

RESUMEN

El cáncer de mama ocupa el segundo lugar de todas las neoplasias en el mundo (1.38 millones, 10.9%), solamente después del cáncer de pulmón. De acuerdo con diversas publicaciones, cada año se diagnostican mundialmente más de un millón de casos y fallecen 548,000 mujeres. En México, la tasa de mortalidad por cáncer de mama es de 14.9 defunciones por cada 100,000 mujeres de 25 años de edad. El 60% de las pacientes que mueren tiene entre 30 y 59 años de edad. Se desconoce su origen; sin embargo, se considera que es un padecimiento multifactorial. Aunque se han detectado factores genéticos como BRCA-1 y 2, y se ha notificado que de 15 a 20% de los casos tiene antecedentes familiares, hasta la fecha no se han identificado los genes responsables. El mayor porcentaje de casos son esporádicos; es por ello que el estudio de variantes genéticas que alteran la bioenergética celular y, por tanto, la biología molecular del tumor, es de gran relevancia para el conocimiento del cáncer de mama esporádico y el subsecuente desarrollo de estrategias terapéuticas. Se han descrito diversas alteraciones mitocondriales relacionadas con el cáncer de mama. El objetivo de este trabajo es revisar estos factores.

Palabras clave: cáncer de mama, mitocondria, ADN mitocondrial, mutación, bioenergética celular.

ABSTRACT

Breast cancer ranks second of all malignancies in the world (1.38 million, 10.9%), only behind lung cancer. According to publications, more than a million of cases are diagnosed around the world, which cause 548,000 deaths in women. In Mexico, breast cancer mortality rate is 14.9 deaths per 100,000 women aged 25 years. The 60% of women who die are between 30 and 59 years old. Etiology of this disease is unknown, however, it is considered to be a multifactorial disease. Although genetic factors have been identified as BRCA-1 and 2, and it is reported that 15-20% of patients with this cancer have a family history, nowadays, the genes responsible have not been identified, and the largest percentage of women with this cancer are sporadic cases. Therefore, the study of genetic variants hampering cell bioenergetics and molecular biology of the tumor, are of major importance for understanding sporadic breast cancer and the consequent development of therapeutic strategies. There are descriptions of a wide variety of mitochondrial disorders associated with breast cancer. The objective of this paper is to review these factors.

Key words: breast cancer, mitochondria, mitochondrial DNA, mutation, cellular bioenergetics.

Jefe de la División de Padecimientos Neoplásicos y Proliferativos del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Juan Alberto Tenorio Torres. Av. Félix Cuevas 540, edificio A, tercer piso, sección 6, colonia Del Valle, CP 03229, México, DF.
Correo electrónico: drtenorioissste@hotmail.com

Recibido: mayo 2013.

Aceptado: septiembre 2013.

Este artículo debe citarse como: Tenorio-Torres JA. Mutación en el ADN mitocondrial y su relación con el cáncer de mama. Rev Esp Méd Quir 2013;18:345-349.

El cáncer de mama es un problema de salud pública mundial, ya que ocupa el segundo lugar entre las neoplasias diagnosticadas en todo el mundo (1.38 millones, 10.9%), solamente después del cáncer de pulmón,¹ aunque las tasas varían en cada país.^{1,2} Se ha publicado que cada año se diagnostican mundialmente más de un millón de casos y mueren 548,000 mujeres.^{1,2}

En México, la tasa de mortalidad por cáncer de mama se incrementó durante el periodo 2002-2008 de 14.9 defunciones por cada 100,000 mujeres mayores de 25 años

a 16.8 defunciones.^{3,4} Esta tendencia desplazó al cáncer cervicouterino como principal causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres de 25 años o más. El cáncer de mama representa una importante causa de muertes prematuras, ya que 60% correspondió a mujeres de 30 a 59 años de edad.⁵ También existe cierta evidencia de que la edad promedio de inicio de la enfermedad es menor en los países en desarrollo.^{6,7} Para el año 2006, este tipo de cáncer se había convertido en la segunda causa de muerte en México entre las mujeres de 30 a 54 años.⁵

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Se desconoce el origen de la enfermedad, aunque se considera que es multifactorial y que la predisposición genética y la exposición a factores de riesgo podrían tener un papel importante. Se ha estimado que los alelos de alta penetrancia en BRCA-1 y 2, colectivamente, explican alrededor de 25% del riesgo heredado de cáncer de mama en humanos.⁸ Estos genes se han estudiado ampliamente, y en la actualidad son de apoyo para el asesoramiento genético en individuos con cáncer familiar. Además, de 15 a 20% de los casos de este cáncer tienen antecedentes en la familia, pero hasta la fecha no se han identificado los genes causantes.⁹ El mayor porcentaje de casos de mujeres con cáncer de mama son esporádicos; es por ello que el estudio de variantes genéticas que alteran la bioenergética celular y, por tanto, la biología molecular del tumor, son de gran relevancia para el conocimiento del cáncer de mama esporádico y el subsecuente desarrollo de estrategias terapéuticas. Para entender mejor los procesos mitocondriales relacionados es necesario conocer los conceptos que se citan a continuación.

Transformación epitelial y bioenergética tumoral

La transición de epitelio hacia tejido mesenquimal involucra una modificación en la fisiología celular en la cual las células epiteliales disminuyen sus uniones célula-célula, alteran su morfología y exhiben motilidad.¹⁰ Es entonces comprensible que se lleve a cabo un proceso conocido como reprogramación metabólica cancerosa, en el que hay una modificación radical en el metabolismo celular.¹¹ Otro proceso observado es el llamado fenotipo Warburg, en donde el metabolismo

glucolítico es preferentemente utilizado por las células en crecimiento, incluidas las células tumorales.¹²

Existen diversas hipótesis de por qué las células en proliferación siguen principalmente esta vía metabólica, entre las que pueden mencionarse:

1. Demanda bioenergética ocasionada por un defecto en la cadena respiratoria mitocondrial, es decir, las células no tienen otra opción para obtener energía debido a que la cadena respiratoria se ve afectada por mutaciones nocivas en el genoma mitocondrial.
2. La glucólisis genera mediadores bioquímicos que son útiles para la síntesis de macromoléculas importantes para la proliferación celular, como ácidos grasos y nucleótidos.
3. Los programas metabólicos de la célula cambian en torno a las necesidades temporales durante el ciclo celular.¹³

Estas hipótesis no son mutuamente excluyentes; en consecuencia, es probable que un conjunto de elementos estén implicados en el cambio de la bioenergética celular requerida para la transformación de un epitelio normal a uno canceroso. A este respecto, se ha observado que en el tejido canceroso el cambio metabólico es irreversible; una vez que la célula modifica su metabolismo hacia la glucólisis, rara vez regresa hacia el metabolismo oxidativo. Dicho fenómeno ocurre al contrario en las células embrionarias, que pueden fácilmente cambiar su metabolismo explotando energéticamente ambas vías,¹³ de manera que es probable que los mecanismos regulatorios del metabolismo celular, como lo es la cadena respiratoria mitocondrial, confieran diferentes propiedades a las células cancerosas (*cancer stemcells*) en diferentes etapas del progreso tumoral.

La disfunción mitocondrial

Existen múltiples vías que vinculan la disfunción mitocondrial con la aparición de cáncer de mama.¹⁴ Se ha postulado que la disfunción mitocondrial se relaciona con diversos mecanismos adquiridos por células cancerosas durante el proceso de malignización, como son: 1) capacidad replicativa ilimitada, 2) angiogénesis sostenida, 3) evasión de apoptosis, 4) autosuficiencia en señales de crecimiento, 5) insensibilidad a señales anti-crecimiento, y por último, 6) invasión de tejidos y metástasis.^{15,16} Con base en lo anterior, las mitocondrias

se han considerado un objetivo terapéutico, con el subsecuente desarrollo de fármacos anticáncer denominados mitocans. Estos fármacos afectan primordialmente a las mitocondrias de células malignas sin dañar las células normales. El mecanismo de acción de las mitocans es la interferencia con la función bioenergética de la mitocondria, induciendo la vía apoptótica intrínseca (vía apoptótica mitocondrial).¹⁷ Como ejemplo, puede citarse al succinato alfatocoferol, que es un análogo de la vitamina E con actividad proapoptótica y antineoplásica. Se ha descrito que este agente destruye también las células tumorales de cáncer de mama que sobreexpresan el receptor antiapoptótico HER2/erbB2.¹⁸

La producción de ATP en células cancerosas afecta en forma considerable el metabolismo celular y, en particular, la cadena respiratoria mitocondrial.¹⁹ En este sentido, es comprensible que la pérdida de una limitada cantidad de mitocondrias, o bien, la baja en la actividad de la cadena respiratoria, tengan un efecto importante en la producción de energía celular, ya que mediante la glucólisis se producen únicamente dos moléculas de ATP por molécula de glucosa *versus* las 36 moléculas de ATP generadas en la cadena respiratoria mitocondrial a partir de la misma cantidad de glucosa. Por tanto, la disminución en el metabolismo oxidativo debido a la disfunción o pérdida mitocondrial requerirá un aumento mayor en la vía glucolítica para compensar el desequilibrio y cubrir el requerimiento energético.²⁰ Una evidencia de este fenómeno es la sobreexpresión de GLUT1 en células tumorales, lo que se correlaciona con la capacidad invasora del tumor y metástasis, proceso orquestado principalmente por el gen c-Myc.²¹

Asimismo, la producción de radicales libres derivados de oxígeno aumenta la tasa de mutación del ADN mitocondrial (ADNmt) y nuclear (la cual de por sí es muy alta), lo que promueve la malignización celular debido al escape de la senescencia derivada de la acumulación de mutaciones en la célula.¹⁷ Adicionalmente, en estudios recientes de líneas celulares de cáncer se ha mostrado que la actividad hidrolítica de la enzima ATP sintasa es bloqueada por el inhibidor IF1 (factor inhibidor 1). Esto es importante, ya que el inhibidor controla la actividad de la cadena respiratoria hacia la glucólisis, lo que apoya la hipótesis de que la interacción entre proteínas de la cadena respiratoria e inhibidores o activadores de

las mismas convergen para desencadenar el fenotipo Warburg.²²

Factores genéticos y alteración de la bioquímica mitocondrial

En numerosos trabajos se han descrito mutaciones o variantes genéticas en el ADNmt en tejido tumoral; sin embargo, pocos han mostrado evidencia de que estos cambios nucleotídicos tengan un efecto en la aparición del cáncer, como pudiera ser la modificación de factores bioquímicos de la célula. La dificultad para demostrar la patogenicidad de cambios en el ADNmt deriva principalmente de que éste tiene una alta tasa de mutaciones, por tanto, es complicado establecer si el cambio encontrado en un explante tumoral contribuye a causar la enfermedad o, bien, es consecuencia de la sobreproducción de radicales libres en el tejido afectado, lo que aumenta la tasa de mutación del genoma mitocondrial.

Kazuno y colaboradores,²³ mediante el estudio de híbridos (células con el mismo genoma nuclear pero con diferente genoma mitocondrial) que portaban distintas variantes genéticas mitocondriales, encontraron que el híbrido que contenía el cambio A10398G del gen MT-ND3, junto con el cambio A8701G del gen MT-ATP6 fue el único que mostró modificaciones bioquímicas significativas. El híbrido con los alelos 10398G/8701G tuvo: 1) mayor actividad en el complejo I de la cadena respiratoria, 2) pH elevado en la matriz mitocondrial y 3) menores concentraciones de calcio intramitocondrial. Hasta el momento, se desconoce si el tejido mamario canceroso de los individuos con el haplotipo 10398G/8701G muestra diferente dinámica en la bioquímica mitocondrial.

Variantes en el genoma mitocondrial y nuclear y su efecto en el metabolismo humano

La variación genética y la adaptación al medio han permitido a las poblaciones humanas diversificarse y establecerse en distintos sitios geográficos. Los genes del ADNmt repercuten directamente en el metabolismo, la obtención de energía y la adaptación al medio;²⁴ de tal manera que poblaciones diferentes poseen distintos factores de riesgo (alimentación, infecciones, contaminantes ambientales, dinámica reproductiva, endogamia, entre otros). Con base en lo anterior, las variantes genéti-

cas que afectan la adaptación fisiológica del metabolismo en la salud y en la enfermedad pueden ser distintas según la población de estudio.

Se ha descrito que existen cambios en el ADNmt con potenciales implicaciones fisiológicas en poblaciones de distinto origen; por ejemplo, la aparición de cambios en este ADN resultó elevada en el norte de Asia para el gen MT-ATP6, mientras que las sustituciones en los genes MT-ND3 y MT-CYTB se encontraron en mayor proporción en África y Europa, respectivamente.²⁵ Por esta razón, el estudio de la variación genética y sus implicaciones en la modificación de riesgos de sufrir enfermedades complejas y en la respuesta a tratamiento es uno de los objetivos de la medicina genómica actual.²⁶

En forma interesante, Balloux y colaboradores,²⁷ al analizar secuencias del genoma humano mitocondrial, encontraron que la frecuencia de los alelos 10398G/8701G de los genes MT-ND3 y MT-ATP6, respectivamente, muestran un patrón de coevolución, de tal de manera que esas variantes son potenciales blancos para la selección natural y la evolución humana. Además, esas variantes pueden alterar sustancialmente la bioquímica mitocondrial y de esa forma, probablemente, modificar el metabolismo humano y conferir susceptibilidad o protección en la aparición de enfermedades complejas.²³

Variantes en el genoma mitocondrial asociadas con el cáncer de mama

Hace poco se describió que el tejido del cáncer de mama puede mostrar diversos cambios en el ADNmt,²⁸ como son las variantes génicas que codifican para proteínas que componen los complejos I-V de la cadena respiratoria. Uno de los genes mitocondriales es el gen ATP6, el cual es una ATP sintasa de membrana que forma parte del complejo V de la cadena respiratoria mitocondrial, y es un componente clave, ya que participa en la traslocación directa de protones a través de la membrana.

Tan y colaboradores²⁹ analizaron muestras de cáncer de mama e identificaron una mutación somática en el gen ATP6, la T9131C, que cambia una leucina a prolina en la posición 202 de la proteína ATPasa 6. Esta posición está altamente conservada entre los eucariotes. La leucina-202 se encuentra en la superficie de la cadena α -hélice, la cual, en la proteína silvestre, está en con-

tacto con la subunidad C de la ATPasa V. Por tanto, el cambio de leucina a prolina posiblemente perturba las interacciones entre las dos subunidades de ATPasa V, al alterar la estructura de la α -hélice.³⁰

También se han descrito al menos ocho (A8577G, G8697A, A8701G, C8740T, A8860G, C8818T, A9006G y G9055A) variantes en el gen MT-ATP6 en tejido germinal vinculado con el cáncer de mama.²⁹ Con base en todos estos resultados, se ha postulado que la función mitocondrial es de suma importancia en la fisiopatogenia de este cáncer (Cuadro 1).

Cuadro 1. Variantes en el genoma mitocondrial relacionadas con el cáncer de mama

A8577G
G8697A
A8701G
C8740T
A8860G
C8818T
A9006G
G9055A
T9131C

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Pisan P, Parkin DM. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base 2005, no. 5, version 2.0. Lyon: IARC Press.
2. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16:481-488.
3. SSA México. Boletín de información estadística [en línea]. Consultado en <http://sinaiis.salud.gob.mx/publicaciones>. México: Secretaría de Salud, 2008.
4. SSA México. Información para la rendición de cuentas. Consultado en http://estadistica.inmujeres.gob.mx/formas/tarjetas/Cancer_mama_y_cervix1.pdf. México: Secretaría de Salud, 2008.
5. Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, Arreola-Ornelas H. Breast cancer in Mexico: an urgent priority. *Salud Publica Mex* 2009;51:s335-344.
6. Rodríguez-Cuevas S, Macías-Martínez CG, Labastida-Almendaro S. Breast cancer in Mexico. Is it a young women disease? *Ginecol Obstet Mex* 2000;68:185-190.
7. Rodríguez-Cuevas SA, Capurso-García M. Epidemiology of breast cancer. *Ginecol Obstet Mex* 2006;74:585-593.
8. Pharoah PD, Antoniou AC, Easton DF, Ponder BA. Polygenes, risk prediction, and targeted prevention of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358:2796-2803.
9. Mincey BA. Genetics and the management of women at high risk for breast cancer. *Oncologist* 2003;8:466-473.

10. Katz ES, Dubois-Marshall AH, Sims P, Gautier H, et al. An *in vitro* model that recapitulates the epithelial to mesenchymal transition (EMT) in human breast cancer. *PLoS One* 2001;6:e17083.
11. Formentini LI, Martínez-Reyes I, Cuezva JM. The mitochondrial bioenergetic capacity of carcinomas. *IUBMB Life* 2010;62:554-560.
12. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956;123:309-314.
13. Barger JF, Plas DR. Balancing biosynthesis and bioenergetics: metabolic programs in oncogenesis. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:R287-304.
14. Kelly DP, Scarpulla RC. Transcriptional regulatory circuits controlling mitochondrial biogenesis and function. *Genes Dev* 2004;18:357-368.
15. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70.
16. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-674.
17. Ralph SJ, Rodríguez-Enríquez S, Neuzil J, Moreno-Sánchez R. Bioenergetic pathways in tumor mitochondria as targets for cancer therapy and the importance of the ROS-induced apoptotic trigger. *Mol Aspects Med* 2010;31:29-59.
18. Wang XF, Witting PK, Salvatore BA, Neuzil J. Vitamin E analogs trigger apoptosis in HER2/erbB2-overexpressing breast cancer cells by signaling via the mitochondrial pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;326:282-289.
19. Willers IM, Cuezva JM. Post-transcriptional regulation of the mitochondrial H(+)-ATP synthase: A key regulator of the metabolic phenotype in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2010, oct 27. [Epub ahead of print.]
20. Chen G, Wang F, Trachootham D, Huang P. Preferential killing of cancer cells with mitochondrial dysfunction by natural compounds. *Mitochondrion* 2010;10:614-625.
21. Osthus RC, Shim H, Kim S, Li Q, et al. Deregulation of glucose transporter 1 and glycolytic gene expression by c-Myc. *J Biol Chem* 2000;275:21797-21800.
22. Sanchez-Cenizo L, Formentini L, Aldea M, Ortega AD, et al. Up-regulation of the ATPase inhibitory factor 1 (IF1) of the mitochondrial H⁺-ATP synthase in human tumors mediates the metabolic shift of cancer cells to a Warburg phenotype. *J Biol Chem* 2010;285:25308-25313.
23. Kazuno AA, Munakata K, Nagai T, Shimozone S, et al. Identification of mitochondrial DNA polymorphisms that alter mitochondrial matrix pH and intracellular calcium dynamics. *PLoS Genet* 2006;2:e128.
24. Fridlyand LE, Philipson LH. Cold climate genes and the prevalence of type 2 diabetes mellitus. *Med Hypotheses* 2006;67:1034-1041.
25. Ingman M, Gyllenstein U. Rate variation between mitochondrial domains and adaptive evolution in humans. *Hum Mol Genet* 2007;16:2281-2287.
26. Jiménez-Sánchez G, Silva-Zolezzi I, Hidalgo A, March S. Genomic medicine in Mexico: initial steps and the road ahead. *Genome Res* 2008;18:1191-1198.
27. Balloux F, Handley LJ, Jombart T, Liu H, Manica A. Climate shaped the worldwide distribution of human mitochondrial DNA sequence variation. *Proc Biol Sci* 2009;276:3447-3455.
28. Plak K, Czarnecka AM, Krawczyk T, Golik P, Bartnik E. Breast cancer as a mitochondrial disorder (Review). *Oncol Rep* 2009;21:845-851.
29. Tan DJ, Bai RK, Wong LJ. Comprehensive scanning of somatic mitochondrial DNA mutations in breast cancer. *Cancer Res* 2002;62:972-976.
30. Crisma M, Formaggio F, Moretto A, Toniolo C. Peptide helices based on alpha-amino acids. *Biopolymers* 2006;84:3-12.