

El efecto Warburg: la mano derecha en el desarrollo del cáncer

RESUMEN

Una de las principales características de las células tumorales malignas es que su metabolismo energético se encuentra alterado. El entendimiento de las consecuencias de este metabolismo expresado diferencialmente requiere de un análisis detallado del metabolismo de la glucosa y de su relación con la producción de energía en las células cancerosas. En años recientes se ha incrementado el interés sobre el efecto Warburg que presentan las células cancerosas debido a la gran utilidad de la tomografía por emisión de positrones utilizada en los análisis de tumores de pacientes con cáncer. Algunos de los mecanismos involucrados que conducen al fenómeno de Warburg incluyen la sobreexpresión de algunas enzimas de la glucólisis, la regulación intracelular del pH, el cambio inducido por la hipoxia y una reprogramación metabólica después de la pérdida de la función de p53. Las alteraciones de los oncogenes principales involucran mutaciones, deleciones y amplificaciones. Muchos oncogenes y genes supresores de tumores coinciden en las cascadas de señalización que regulan al HIF-1 y al p53. El aporte energético de cada vía a la célula depende del tipo de tumor, de los oncogenes que se activan y del microambiente tumoral.

Palabras clave: efecto Warburg, cáncer, metabolismo, glucólisis, HIF-1, p53.

Norma Estela Herrera-González¹
Felipe Martínez-García²
Emanuel Mejía-Jiménez²

¹ PhD, Jefe del Laboratorio de Oncología Molecular, Sección de Posgrado e Investigación, ESM, IPN.

² Becario BEIFIs del Laboratorio de Oncología Molecular, Sección de Posgrado, IPN. Estudiantes de Ingeniería Bioquímica del IPN.

Warburg effect: the right hand in the development of cancer

ABSTRACT

Altered cellular metabolism is a defining feature of cancer. Understanding the results of this differential metabolism needs a detailed analysis of glucose metabolism and its relation to energy production in cancer cells. Interest in the Warburg effect has escalated in recent years due to the proven utility of FDG-PET for imaging tumors in cancer patients. The underlying mechanisms leading to the Warburg effect include upregulation of enzymes in glycolysis, intracellular pH regulation, hypoxia-induced switch and metabolic reprogramming after loss of p53 function. Oncogenic alterations involve a set of gene deletions, amplifications and mutations. Many oncogenes and tumor suppressor genes cluster along the signaling pathways that regulate HIF-1 and p53. Energy contribution on each cellular pathway depends on the tumor, activated oncogenes and the micro-environment's tumor.

Key words: Warburg effect, cancer, metabolism, glycolysis, HIF-1, p53.

Recibido: 17 de marzo, 2015

Aceptado: 4 de mayo, 2015

Correspondencia: Norma Estela Herrera González
Plan de San Luis y Díaz Mirón s/n
CP 11340 Ciudad de México, D.F.
neherrera@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Herrera-González NE, Martínez-García F, Mejía-Jiménez E. El efecto Warburg: la mano derecha en el desarrollo del cáncer. Rev Esp Med Quir 2015;20:171-177.

INTRODUCCIÓN

El entendimiento de todos los cambios fisiológicos que ocurren en las células tumorales es una tarea compleja. Estos cambios pueden generarse en una gran variedad de tejidos diferenciados, los cuales naturalmente le confieren características particulares a cada grupo de células malignas. Las células tumorales presentan inicialmente una proliferación descontrolada y van adquiriendo alteraciones genéticas que les permiten crecer fuera del sitio de desarrollo del tejido normal, proveyéndoles ventajas selectivas para su supervivencia.

Hace más de ochenta años el bioquímico alemán Otto Warburg hizo estudios de los procesos enzimáticos involucrados en la respiración celular; encontró cambios importantes en el metabolismo de las células tumorales por lo que recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1931. Reportó que la tasa de glucólisis fermentativa se incrementaba aún en condiciones aeróbicas. Se sabe que la fermentación es un proceso que ocurre independientemente del oxígeno por lo que el fenómeno de Warburg era una contradicción al efecto Pasteur.

Con la observación de que la energía de las células tumorales se producía en el citosol y no mediante la fosforilación oxidativa las primeras hipótesis e ideas adjudicaban este cambio a "daños irreversibles" ocurridos en la mitocondria. Hoy en día esta visión se ha modificado y ampliado de una manera sustancial. Actualmente se acepta que el cáncer es el resultado de múltiples procesos patogénicos asociados, entre ellos un intenso anabolismo. Por muchos años no se le dio importancia al efecto Warburg sino hasta principios de los 90 del siglo pasado en donde los médicos nucleares retomaron el estudio de éste efecto y lo utilizaron en el tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa.

Metabolismo energético de las células normales

En condiciones normales la célula produce el trifosfato de adenosina que requiere para cubrir sus necesidades mediante dos mecanismos catabólicos acoplados. El primero es la glucólisis, la cual consiste en 10 reacciones enzimáticas que degradan a la glucosa hasta piruvato. El otro mecanismo es el ciclo de los ácidos tricarbóxicos, también conocido como ciclo de Krebs con el que se obtiene un mayor aporte energético durante la oxidación completa de la glucosa en presencia de O_2 (Figura 1). El piruvato sufre cambios dentro de las mitocondrias mediante dos reacciones de condensación: 1) por la coenzima A (CoA) y 2) por el oxalacetato. La oxidación completa del piruvato continua mediante el ciclo de los ácidos tricarbóxicos, la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa. Mediante estos mecanismos se obtiene alrededor de 90% de la energía necesaria para el funcionamiento de las células normales.¹

No se sabe si el aumento de la fermentación de la glucosa es una estrategia óptima de los tumores

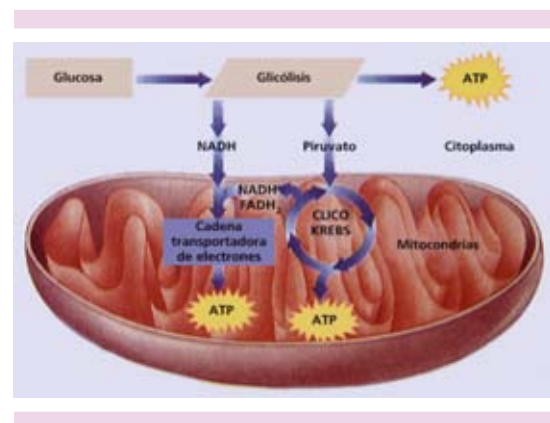


Figura 1. Metabolismo energético de una célula sana. La mayoría de la energía utilizada por una célula sana es generada en la mitocondria, a diferencia de las células tumorales que utilizan preferentemente otras rutas metabólicas.

en la generación de trifosfato de adenosina. Sin embargo, es un hecho que la multiplicación de las células tumorales no se limita por la baja disponibilidad de trifosfato de adenosina,² ya que se requiere una gran biosíntesis en la generación de nuevas células, igualando de esta forma el incremento de necesidades energéticas y anabólicas de las células con proliferación rápida.

Metabolismo energético de las células cancerosas

A nivel celular los tumores presentan ventajas de supervivencia debido a la secreción de lactato.³ El ácido láctico confiere a las células tumorales propiedades invasivas, afectando la estructura normal de los tejidos. Adicionalmente, la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular y de su receptor (VEGF Y VEGFR) responde a diferentes estímulos para generar nuevos vasos sanguíneos a partir de los preexistentes. Entre estos estímulos se encuentra el aumento en la expresión del factor inducible de hipoxia (HIF-1), el cual a su vez también es promovido por el ambiente ácido y carente de oxígeno. Entre otros estímulos que participan también están la activación de oncogenes como RAS, MYC, AKT y la mutación de genes supresores de tumores como p53.⁴ La estimulación del VEGF y su receptor tienen como objeto generar un mayor abastecimiento de oxígeno a las células para promover el metabolismo oxidativo y suprimir la glucólisis fermentativa. Sin embargo, en su lugar se promueve la metástasis.⁵

Cuando la disponibilidad de oxígeno es limitada y el metabolismo oxidativo disminuye el piruvato se reduce hasta lactato. Si la cadena respiratoria no trabaja adecuadamente (como en una célula tumoral) la oxidación del $\text{NADH} + \text{H}^+$ no ocurre por dicha vía. Es por esto que el paso de piruvato a lactato es un punto crítico en el metabolismo de las células cancerosas.⁶ Se han observado, en células tumorales, cambios en la expresión de las

isoformas de la enzima lactato-deshidrogenasa. Como consecuencia hay alteraciones en la fisiología mitocondrial. Esto se comprobó en un estudio experimental en el que se observó que las células tumorales deficientes de lactato-deshidrogenasa mostraron un incremento en la respiración mitocondrial.⁷

La glucólisis induce a una acidificación del microambiente. La excreción de ácido láctico es la causa de la acidificación del área tumoral. El ambiente ácido promueve la muerte de las células normales debido a la falta de mecanismos que se adapten a la acidez extracelular (como las mutaciones en p53 o demás proteínas de la vía apoptótica).^{3,8} Lo anterior selecciona a aquellas células que resisten a un ambiente ácido en la rápida división del tumor, impidiendo a su vez una respuesta inmunitaria contra éste, y de ésta manera facilitando los mecanismos de selección para el crecimiento agresivo del tejido tumoral.⁹

Aporte energético y anabólico de la función mitocondrial

Las mitocondrias están implicadas en diversas actividades metabólicas, como el ciclo de Krebs, la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa, con respecto al aporte energético. También participan en la regulación de la muerte celular programada (apoptosis) y en la senescencia. Son entidades dinámicas y particulares a cada tipo celular que consideremos, ya que su número, su estructura, su composición molecular y la funcionalidad dependerán del tipo de tejido celular al que pertenezcan.¹⁰ Estos orgánulos poseen su propio material genético. Es por esto que las alteraciones genéticas o epigenéticas que repercuten en la disminución de la actividad mitocondrial también resultan en una supresión del aporte energético a la célula.

Las mutaciones que afectan al ADN mitocondrial pueden alterar las funciones de las

enzimas del ciclo de Krebs¹¹ o a los componentes de los complejos de la cadena respiratoria,¹² contribuyendo a la orientación del metabolismo oxidativo hacia la glucólisis. Actualmente ciertos autores consideran que el fenotipo Warburg en el cáncer es debido al mejoramiento en la glucólisis tanto que, si la glucólisis es inhibida, la fosforilación oxidativa mitocondrial es restaurada.¹³⁻¹⁵

En condiciones de una distribución escasa de glucosa, de forma intermitente, algunos tumores presentan variabilidad en los niveles tanto de la glucólisis como de la fosforilación oxidativa. Lo anterior ocurre con la finalidad de continuar con la progresión tumoral ya que, al igual que la glucólisis, el ciclo de Krebs es una excelente fuente de moléculas precursoras en la biosíntesis de componentes celulares.¹³ La inclinación de la balanza hacía un metabolismo u otro en la célula tumoral dependerá de los oncogenes que se activen y del microambiente.¹⁴

Contribución de HIF-1 al desarrollo del fenotipo Warburg

La hipoxia es un estímulo fisiológico de glucólisis anaeróbica producido a través de la estabilización del factor de inducción de hipoxia 1 (HIF-1). El HIF-1 se encarga de mediar las respuestas adaptativas a los cambios en la oxigenación de los tejidos. Se han encontrado niveles elevados de HIF-1 en la mayoría de los tumores primarios de cerebro, páncreas, mama, colon, ovario, pulmón, próstata y sus metástasis.⁶ La activación de HIF-1 incrementa la transcripción de muchos genes como los involucrados en el metabolismo de la glucosa y el transporte de ésta (GLUT-1 y GLUT-3).¹⁴

En un estudio donde se evaluó la actividad de GLUT-1 (transportador de glucosa) y de la HKII (enzima involucrada en el mantenimiento de altas tasas de catabolismo de la glucosa) por

medio de la técnica de inmunohistoquímica, se observó incremento de GLUT-1 en biopsias de cáncer escamocelular invasivo de cuello uterino. La expresión de HKII también se encontró incrementada en carcinoma cervical severo.¹⁶ En muestras de cáncer de mama se reportó que 79% fueron positivas para HKII y 61% para Glut-1.¹⁷ La acción de la LDH-A también se ve estimulada, es la responsable de la acumulación de ácido láctico en la célula tumoral.^{18,14} En estudios preclínicos la inhibición de la actividad del HIF-1 ha tenido efectos notables en el crecimiento tumoral.

El HIF-1 es un factor de transcripción de naturaleza proteínica y de constitución heterodimérica, la cual consiste de una subunidad alfa sensible al oxígeno (HIF- α) y de una subunidad constitutiva beta (HIF- β) que facilita su adaptación a la carencia de oxígeno.^{19,20}

Normalmente el gen HIF-1 α se encuentra expresado en proporción considerable en las células que se encuentran bajo condiciones de hipoxia y este mismo sirve para regular la producción de proteínas involucradas en el desarrollo de las células tumorales malignas. La estabilidad lograda por el HIF-1 bajo condiciones de normoxia se ha enfocado como un posible blanco para terapia en diferentes tipos de cáncer.²¹

La síntesis del HIF-1 α se lleva a cabo mediante un proceso no dependiente de oxígeno; sin embargo su degradación sí es dependiente de su presencia (Figura 2). La regulación de la proteína HIF-1 α opera vía la acción de las prolin-hidroxilasas, las cuales requieren O₂ y al α -cetoglutarato (un intermediario de ciclo de Krebs) como sustrato, por lo que la disminución del ciclo de los ácidos aumenta la estabilidad de HIF-1 α .²² En distintos niveles de la progresión maligna las células tumorales presentan un interruptor entre la glucólisis y

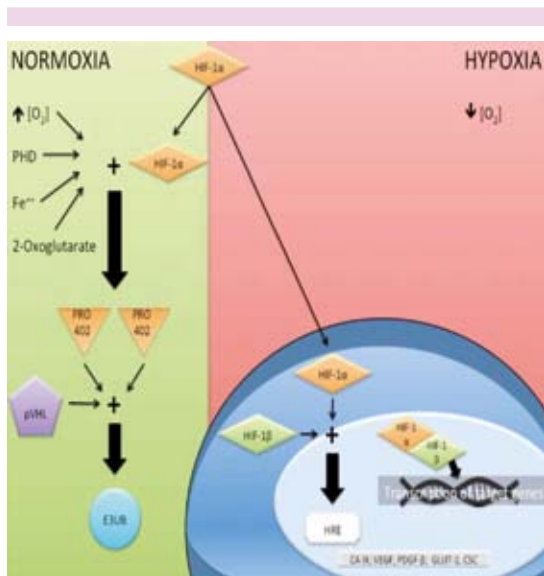


Figura 2. Mecanismo por el cual se degrada el HIF-1 α , dependiente de diversos sustratos hasta llegar al complejo de la E3 ubiquitina ligasa (E3UB). Mientras que en hipoxia las subunidades α y β se unen y codifican para sus genes blanco. Tomado de Pereira, K.M.A., Chaves, F. N., Viana, T. S. A., Carvalho, F.S.R., Costa, F.W.G., Alves, A.P.N.N., & Sousa, F.B (2013). Oxigen metabolism in oral cáncer: HIF and GLUTs {Review}. *Oncology letters*, 6(2), 311-31.

la fosforilación oxidativa. Por ejemplo, si se incrementa la fosforilación oxidativa habrá disponibilidad de los sustratos para la degradación del HIF-1 α .¹³ Pese a esto, la célula sigue presentando altos niveles de este factor de transcripción por el hecho de que la proteína VHL (Von Happel Lindau) que reconoce y guía al HIF-1 α hacia su degradación proteosómica se encuentra alterada.²³ Esta proteína se ha encontrado mutada en biopsias de cáncer renal epitelial.^{24,25} La estabilización del HIF-1 en las células tumorales es además promovida por la acumulación del lactato y del piruvato, generados durante la glucólisis. Ambos carboxilatos inhiben la actividad de las prolil-hidroxilasas ya que compiten por el sitio de unión del α -cetoglutarato.^{6,26}

Papel de la proteína p53 mutada en el desarrollo del fenotipo Warburg

En los seres humanos la alteración genética que más se asocia con el desarrollo del cáncer, independientemente del tejido de origen, es la mutación del gen p53.²⁷ Este gen está implicado en el control del ciclo celular. Ante la presencia de daños en el ADN p53 bloquea el proceso de división hasta que la maquinaria de reparación sea capaz de corregir los daños y la célula pueda replicarse sin errores (Figura 3).²⁸ Debido a que p53 también controla la muerte celular programada y la senescencia se requiere la pérdida de su función para que el tumor continúe con su desarrollo.²⁹

Se han encontrado mutaciones en p53 en una diversa gama de neoplasias incluyendo leucemias, linfomas, sarcomas, tumores neurogénicos y cáncer de colon rectal. El incremento en la mutación de la proteína p53 estudiada por inmunohistoquímica en carcinoma de colon se encontró directamente relacionado con el tamaño del tumor y el grado de infiltración.²⁷ La proteína p53 tiene la capacidad de regular la expresión de alrededor de cien blancos diferentes implicados en múltiples funciones biológicas, incluyendo el arresto del ciclo celular, la apoptosis y la reparación de daño del ADN.³⁰ Las mutaciones del gen



Figura 3. Papel de la proteína p53 en la reparación. La alteración del gen p53, también conocido como “el guardián del genoma”, conlleva un agravamiento irreparable en el desarrollo tumoral.

p53 pueden liderar en consecuencia la pérdida o cambio en la actividad de la proteína y por consiguiente generar la inducción de la proliferación celular y la transformación celular maligna. Las células tumorales tienen una gran capacidad invasiva debido al mal funcionamiento de p53, evitando que entren en apoptosis. Se ha observado en las células tumorales que la inactivación de p53 contribuye al desarrollo del fenotipo Warburg debido a su papel en la estimulación de la respiración mitocondrial directamente inducida mediante la inactivación del gen SCO2, encargado de la síntesis de citocromo c oxidasa.²⁷ SCO2 es crítico en la regulación del complejo citocromo c oxidasa (COX), el mayor sitio de utilización de oxígeno en la fosforilación oxidativa.¹² La pérdida de la actividad de p53 o una disminución en la expresión del gen SCO2 resultan ser un interruptor entre la respiración celular y la glucólisis aeróbica.²⁴

CONCLUSIÓN

Aunque las alteraciones metabólicas no son los sucesos de inicio para el desarrollo del cáncer ha habido éxito en el conocimiento y tratamiento de algunas neoplasias utilizando la reorientación del metabolismo del tumor y buscando las bases moleculares del metabolismo de las células tumorales en base al uso de diferentes drogas. A pesar de que se considera que los oncogenes son los iniciadores del proceso tumoral el efecto Warburg ha despertado interés en la actualidad por su vinculación con la carcinogénesis y la progresión tumoral. Actualmente existen diversos estudios que demuestran que la mitocondria celular no está inactiva sino que su capacidad operativa esta únicamente disminuida. En años recientes, se ha incrementado el interés sobre el efecto Warburg que presentan las células cancerosas debido a la gran utilidad de la tomografía por emisión de positrones utilizada en los análisis de tumores de pacientes con cáncer (Figura 4). Como se revisó en este artículo otros

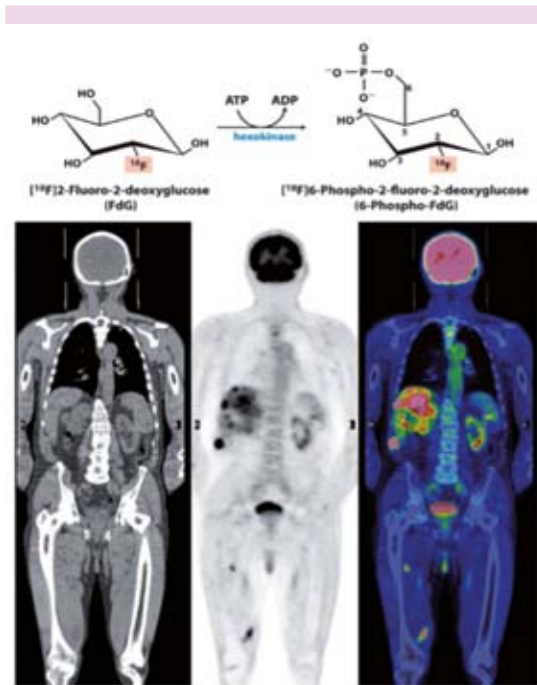


Figura 4. Análogo de glucosa con un isótopo de flúor como herramienta diagnóstica de tumores utilizando tomografía por emisión de positrones.

mecanismos involucrados que conducen al fenómeno de Warburg incluyen sobreexpresión de algunas enzimas de la glucólisis, regulación intracelular del pH, cambio inducido por la hipoxia y una reprogramación metabólica después de la pérdida de la función de p53.

REFERENCIAS

1. Casado Pinna M. (2009). Regulación de la expresión génica por glucosa. Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia.
2. Locasale, J. W., & Cantley, L. C. (2010). Altered metabolism in cancer. *BMC Biology*, 8(1),88.
3. Archetti, M. (2014). Evolutionary dynamics of the Warburg effect: Glycolysis as a collective action problem among cancer cells. *Journal of theoretical biology*, 341,1-8.
4. Kufe, D. W., Pollock, R. E., Weichselbaum, R. R., Bast, R. C., Gansler, T. S., Holland, J. F., & Croce, C. M. (2003). *Oncogenes in the initiation and progression of neoplasia in: Holland-Frei Cancer Medicine*, 6th edition.

5. Martínez-Ezquerro, J. D., & Herrera, L. A. Angiogénesis: VEGF/VEGFRs como Blancos Terapéuticos en el Tratamiento Contra el Cáncer. Instituto Nacional de Cancerología–Instituto de Investigaciones Biomédicas, 83-88.
6. Marín, A.H (2009). El factor inducido por la hipoxia-(HIF-1) y la glucólisis en las células tumorales. Revista de Educación Bioquímica, 28(2),42-51.
7. Gonzalez Rengifo, G. F., Gonzales Castañeda, C., Espinosa Guerinoni, D., & Rojas Tubeh, C. (2007). Sobre-expresión de genes de las enzimas de la vía glicolítica en células cancerígenas. Acta Médica Peruana, 24(3),187-197.
8. Nijsten, M. W., & van Dam, G. M. (2009). Hypothesis: using the Warburg effect against cancer by reducing glucose and providing lactate. Medical hypotheses, 73(1),48-51.
9. Thorne, J. L., & Campbell, M. J. (2014). Nuclear receptors and the Warburg effect in cancer. International Journal of Cancer.
10. Cuezva, J. M. 12. (2009). La huella metabólica del cáncer. Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia.
11. Sánchez Aragó, M., & Cuezva, J. M. (2012). La mitocondria: un nuevo paradigma en oncología. Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia.
12. Matoba S, Kang J, Patino D. W, Wragg A, Boehm M, Gavrilova O, Hurley J. P, Bunz F, Hwang P. p53 Regulates Mitochondrial Respiration. Scienceexpress. 2006 May; 1-3.
13. Jose, C., Bellance, N., & Rossignol, R. (2011). Choosing between glycolysis and oxidative phosphorylation: A tumor's dilemma? Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics, 1807(6),552-561.
14. Lopez-Lazaro, M. (2008). The Warburg effect: why and how do cancer cells activate glycolysis in the presence of oxygen? Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents), 8(3), 305-312.
15. Zheng, J. (2012). Energy metabolism of cancer: Glycolysis versus oxidative phosphorylation (Review). Oncology letters, 4(6),1151-1157.
16. Moreno-Acosta, P., Carrillo, S., Gamboa, O., Acosta, Y., Balart-Serra, J., Magne, N., & Romero-Rojas, A. E. (2013). Expresión de marcadores hipóxicos y glucolíticos CAIX, GLUT-1, HKII y su relación con la respuesta temprana al tratamiento en carcinoma escamo celular de cuello uterino. Progresos de Obstetricia y Ginecología, 56(8),404-413.
17. Brown R, Goodman T, Zasadny K, Greenson J, Whal R. (1999). Expression of hexokinase II and glut-1 in untreated human breast cancer. Nuclear Medicine and Biology 29(4):443-453.
18. Gogvadze, V., Zhivotovsky, B., & Orrenius, S. (2010). The Warburg effect and mitochondrial stability in cancer cells. Molecular aspects of medicine, 31(1),60-74.
19. Wagner Grau, P. (2011). El factor HIF-1 inducido por la hipoxia y la sensibilidad al oxígeno: Rol del hierro intracelular. Acta Médica Peruana, 28(3),163-168.
20. Boticario C., & Cascales Angosto, M. (2010). Hipoxia y cáncer. In Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia (Vol. 76, No. 3, pp. 379-408).
21. Semenza, G. L. (2003). Targeting HIF-1 for cancer therapy. Nature Reviews Cancer, 3(10), 721-732.
22. Nagy, M. A. (2010). HIF-1 is the Commander of Gateways to Cancer. Journal of Cancer Science & Therapy.
23. Ivan M,Kondo K,Yng H,Kim W,Valiando J,Ohm M,Salic A, Asara JM,Lane WS,Kaelin WG Jr. HIF1alpha targeted for VHL –mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O2 sensing. Science 2001,292(5516):464-468.
24. Kim, J. W., & Dang, C. V. (2006). Cancer's molecular sweet tooth and the Warburg effect. Cancer research, 66(18), 8927-8930.
25. Gnarra,I., Toryz,K., Wheng,Y., Schmidt,L., Weiz,M. H.,Liz,H. and Walther, M.M. (1994). Mutations of the VHL tumour suppressors gene in renal. Nat Gene, 7,85-90
26. Lando D,Peet DJ,Gorman JJ,Whelan DA,Whitelaw ML,Bruick RK: FIH-1 is an asparaginyl hydroxylase enzyme that regulates the transcriptional activity of hipoxia.inducible factor. Genes Dev 2002,16(12):1466-1471.
27. Rosas, N., & Torres, E. (1999). Asociación entre la Proteína p53 Mutada, Grado de Infiltración y Tamaño del Tumor en Cáncer Colorrectal. Hospital Central FAP 1987-1996. In Anales de la Facultad de Medicina (Vol. 60, No. 2-1999, pp. 85-92).
28. Menéndez, M. H., & Hernández, M. D. L. Á. R. (1999). Oncogenes y cáncer. Rev Cubana Oncol, 15(2), 131-9.
29. Valdespino-Gómez, V. M., & Valdespino-Castillo, V. E. (2010). Alteraciones celulares y moleculares no clásicas en el desarrollo del cáncer. Gac Med Mex,146(3).
30. Bai, L., & Zhu, W. G. (2006). p53: structure, function and therapeutic applications. J Cancer Mol, 2(4), 141-153.