

Hacker Metabólico: El Caso de las Células Tumoraes

Tristan Yael Licona Hernández

María Elena Hernández Hernández

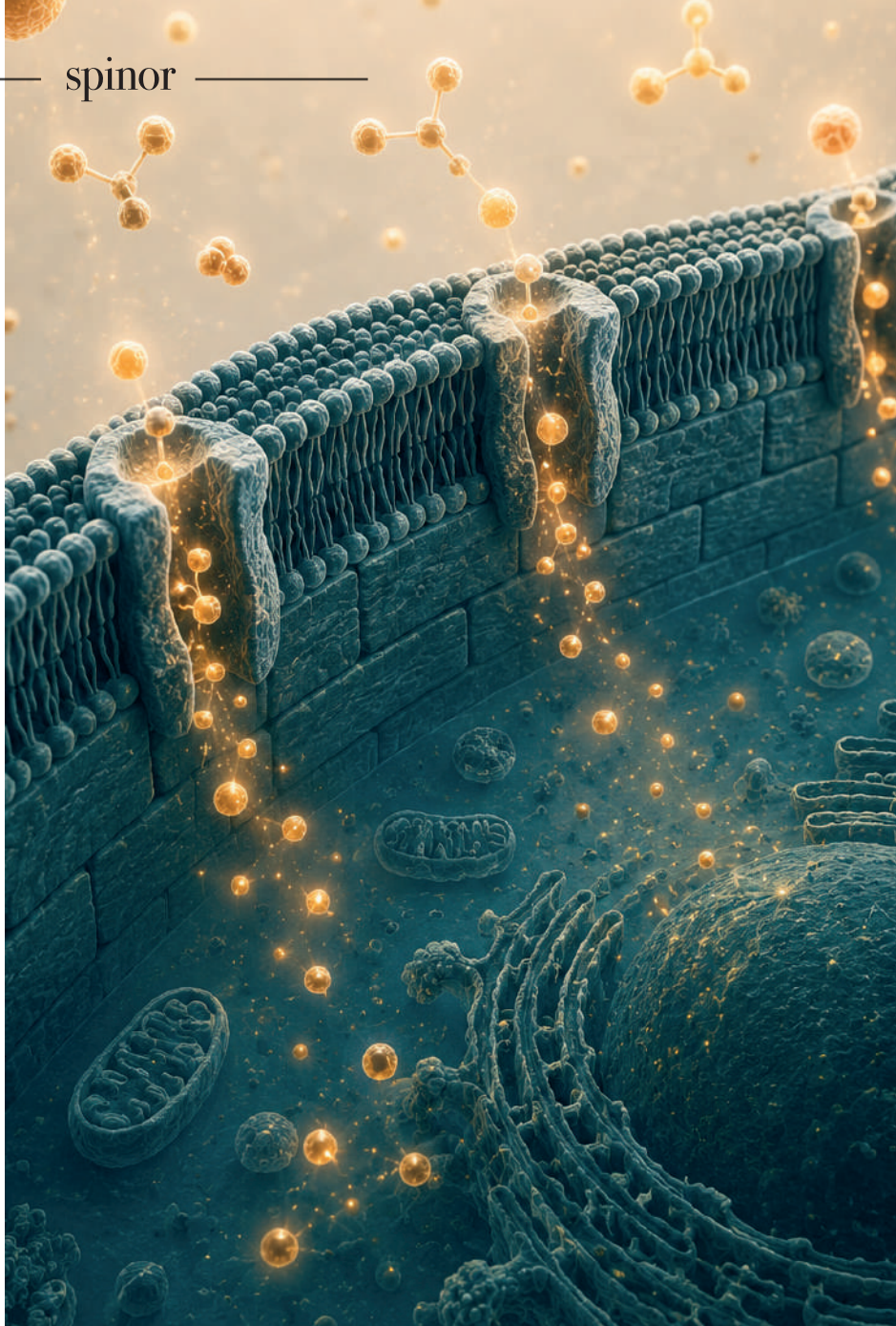
elena.hernandezh@correo.buap.mx

Cada una de las células que constituyen nuestro organismo son una creación maestra de ingeniería molecular. En cada segundo de nuestra existencia ocurren millones de reacciones químicas en perfecto orden que nos permiten respirar, movernos, alimentarnos y regenerarnos.

Sin embargo. ¿qué sucedería si los procesos de la vida se alteran, se modifican o se transforman?

Tal como ocurre con las células tumorales (que en terrenos de la ciencia son llamadas neoplásicas), sí, aquellas responsables del desarrollo de cáncer; enfermedades que antes de manifestarse comienzan devastadoras crisis de energía. Te has preguntado ¿cómo las células tumorales crecen y logran sobrevivir?

Resulta que estas, son expertas en hackear los sistemas vitales como por ejemplo la obtención de energía y reconfiguran su metabolismo para priorizar su crecimiento y multiplicación. Para ello, deben estrictamente duplicar sus componentes celulares, la superficie de sus membranas, la cantidad de material genético y el resto de sus orgánulos. ¿Qué necesitan? Nutrientes y más nutrientes que acaparan del entorno o que inclusive “roban” de las células sanas. Para entender cómo ocurren estos procesos, empezaremos describiendo algunos conceptos básicos que permitirán conocer lo que sucede cuando las células tumorales se revelan a su conveniencia.



Obtención de energía en tiempo de paz

En cualquier día común, cuando nos da hambre y consumimos nuestros alimentos, estos se degradan en moléculas más pequeñas por medio de nuestro sistema digestivo para luego ser absorbidos y utilizados. Ello significa que los componentes complejos de los alimentos se convierten en estructuras pequeñas y simples que son capaces de atravesar la pared del intestino, distribuirse en la sangre por todo el organismo y llegar a las células de los órganos y tejidos para que puedan ser aprovechadas. Cuando los nutrientes entran a las células de cada órgano, también deben atravesar paredes llamadas membranas celulares, podemos imaginar a estas, como murallas, donde los nutrientes requieren de puertas específicas (estructuras proteicas) en forma de canales o transportadores para introducir la glucosa, los lípidos, minerales y el resto de los nutrientes que consumimos en los alimentos.

La obtención de energía es una de las actividades más importantes de los nutrientes, pero no la única, también se ocupan para construir estructuras más grandes y complejas como el colágeno, o especializadas como las hormonas que permitirán mantener la vitalidad celular; es decir, la célula tiene la maquinaria necesaria para realizar catabolismo y anabolismo, que en su conjunto llamaremos metabolismo (reacciones químicas para mantener la funcionalidad adecuada de las células); aquí las llamaremos Cata y Ana. Cata se encarga de destruir y descomponer los nutrientes provocando la liberación de energía (son las reacciones de degradación), mientras que Ana aprovecha la energía liberada para construir nuevas moléculas que serán ocupadas en diversas funciones (son las reacciones de síntesis o formación), en algunos momentos estas dos rutas comparten reacciones químicas llamadas anfibólicas para asegurar el equilibrio celular.



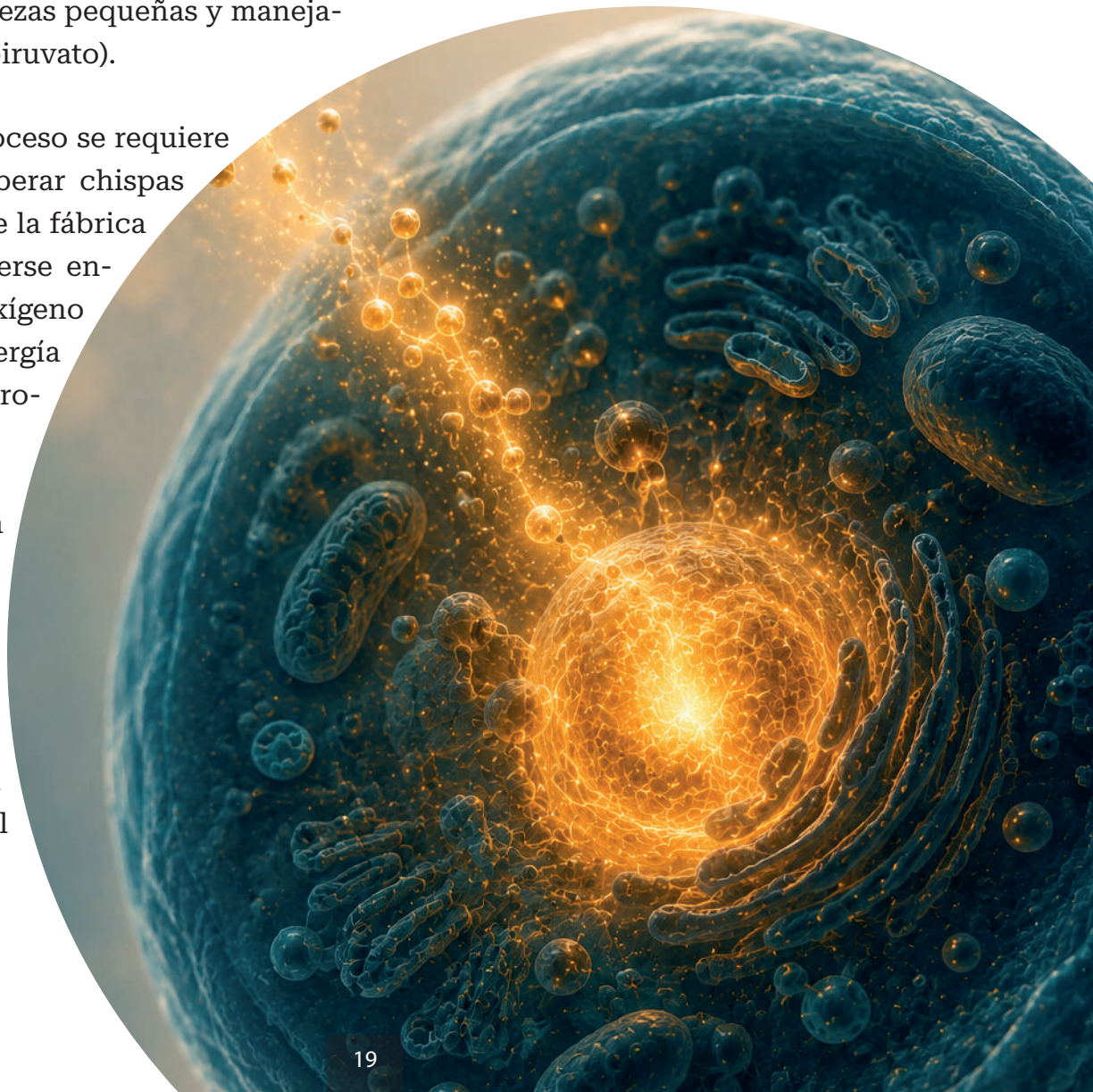
Los ejemplos más comunes para el catabolismo son los que terminan en lisis que significa rompimiento, tal como la glucólisis (rompimiento de la glucosa), lipólisis (rompimiento de las grasas) y proteólisis (rompimiento de las proteínas). Las rutas del anabolismo comúnmente tienen nombres con el sufijo génesis que se refiere a algo nuevo que se construye o se forma, por ejemplo, gluconeogénesis (formación o síntesis de glucógeno), lipogénesis (construcción de grasas), proteogénesis (construcción de proteínas). Si te fijas, en cada uno de estos procesos, una molécula inicial se transforma en otra molécula final a través de una serie de pasos o reacciones. Para que estas reacciones ocurran se requiere del apoyo de unas proteínas llamadas “enzimas”, conocidas como catalizadores biológicos (aceleradores de las reacciones) y algunas de estas son clave para el control de la velocidad metabólica de tal manera que, si se alteran, provocan cambios que pueden ser peligrosos para el bienestar celular. Si idealizamos este suceso como una tubería, las enzimas reguladoras serían las llaves de paso que controlan el flujo de la ruta metabólica; lo detienen o lo aceleran dependiendo de las demandas y necesidades de cada célula. Puedes imaginar ¿qué pasaría si esa llave de paso se descompone?

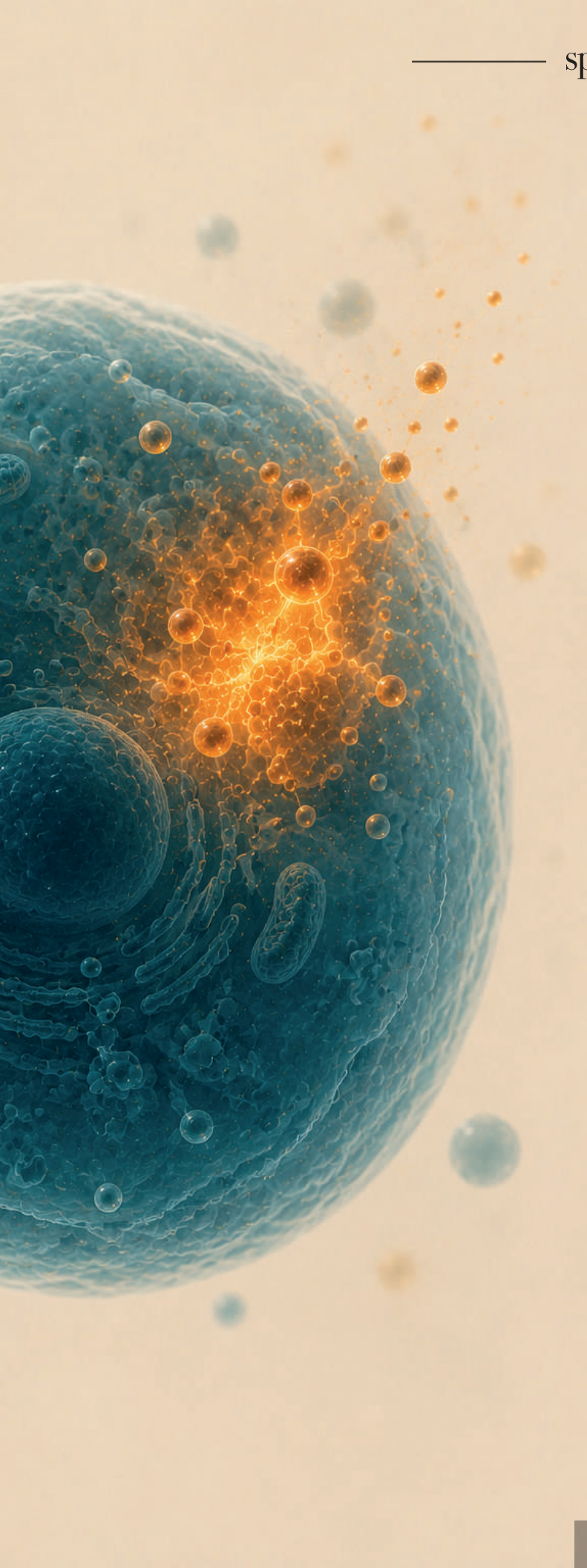
La glucólisis ocurre para producir una sustancia llamada piruvato con el fin de obtener energía química en forma de un compuesto conocido como trifosfato de adenosina o simplemente ATP. Dentro de las células, este proceso requiere oxígeno (proceso aeróbico) pero si no hay disponibilidad de éste, entonces la glucólisis que ocurre es anaeróbica (en ausencia de oxígeno) y el piruvato ya no se convierte en ATP, sino en ácido láctico. En otras palabras, imagina a la célula como una fábrica industrial, la glucosa es un paquete grande y pesado que debe ser usado por la maquinaria, por tanto, una serie de empleados (las enzimas) se encargan de dismantelar dicho paquete en piezas pequeñas y manejables (moléculas de piruvato).

Durante el proceso se requiere del oxígeno para liberar chispas de energía (ATP) que la fábrica utiliza para mantenerse encendida, pero si el oxígeno se acaba, no hay energía y se generan otros productos.

Aunque la glucólisis es el proceso más importante para mantener la energía celular, hay otras vías importantes que también participan, como el

catabolismo de las proteínas, especialmente de algunos aminoácidos que las componen. De los 20 aminoácidos que tenemos en las proteínas de la naturaleza, la alanina, el ácido glutámico y la glutamina son los que más ocupamos para obtener energía cuando la glucosa no está disponible. En la glutaminólisis (catabolismo de la glutamina) la glutamina se degrada a un compuesto llamado alfa-cetoglutarato para generar energía, pero también otras moléculas precursoras de estructuras celulares utilizadas en la proliferación celular.





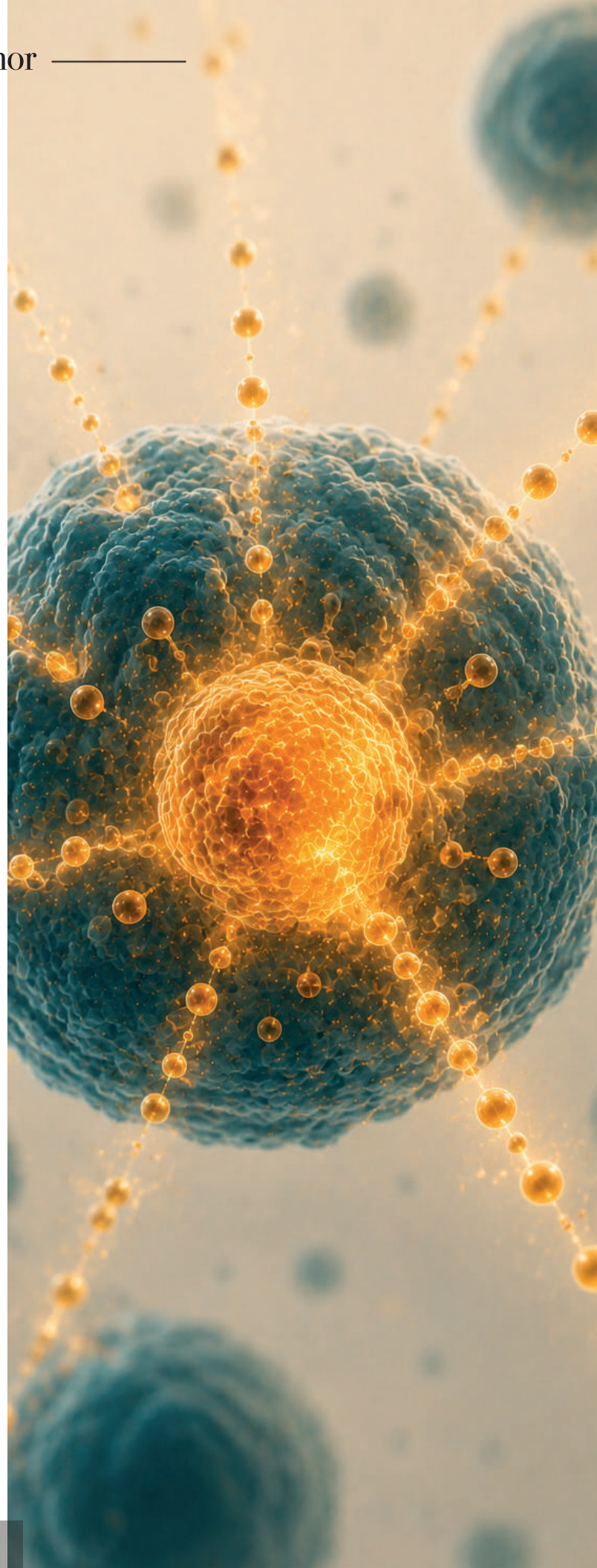
Con lo anterior, sabemos que por medio del metabolismo celular generamos energía para las diversas funciones de nuestro cuerpo, ahora, es importante saber que producimos una cantidad alta de residuos moleculares conocidos como radicales libres o especies reactivas de oxígeno (ERO's) que son nocivos y dañinos para las células porque pueden interaccionar con los nutrientes y formar nuevas moléculas que resultan ser muy tóxicas (provocando un proceso que conocemos como estrés oxidativo (acumulación elevada de radicales libres) y pueden producir la muerte celular. Un ejemplo de ello es cuando el hierro reacciona con el agua oxigenada (H_2O_2) que producimos en el metabolismo para formar una ERO llamada radical hidroxilo ($^{\circ}OH$), el cual es altamente nocivo para la célula, provocando su envejecimiento prematuro o incluso la muerte.

Afortunadamente, nuestro cuerpo tiene defensas especiales que consisten en moléculas protectoras llamadas antioxidantes (enzimas, glutatión, vitamina E y vitamina C) que combaten el estrés oxidativo. En este caso vamos a imaginar a la célula como una gasolinera, el peróxido de hidrógeno es el vapor de la gasolina que flota en el aire. El hierro actúa como una chispa accidental que reacciona con el oxígeno y el vapor de gasolina provocando un incendio de radicales libres (ERO's) que de no controlarse destruirían toda la estación de servicio. Por ello, en la gasolinera hay extintores (moléculas antioxidantes) que permiten mitigar el fuego.

Finalmente, es bien importante saber que cuando un tejido u órgano requiere multiplicarse, emite señales a sus células continuas y para ello libera unas proteínas altamente especializadas en estas funciones llamadas factores de crecimiento, los cuales son liberados hacia el exterior de la célula para emitir el mensaje y así, ocurra la división celular. Para ello, estos factores (que funcionan como mensajeros) se dirigen a su célula blanco (célula que recibirá la orden para dividirse) y se pegan a su proteína receptora (tocan a la puerta para entregar el mensaje) generando una respuesta interna denominada “vía de señalización” y es cuando al interior de la célula, se inicia una serie de eventos moleculares que culminarán activando la división y proliferación celular.

Y entonces ¿qué pasa cuando se desarrolla un tumor?

Los tumores son masas de algún tejido corporal que prolifera excesivamente, eso implica que la división celular ocurra a más del mil por hora y hemos de imaginarnos también, que las necesidades de factores de crecimiento y de energía son mayores. Solemos escuchar que las células neoplásicas dependen de un metabolismo acelerado, esto quiere decir que se comportan como un auto de carreras con el acelerador descompuesto el cual necesita un suministro masivo de combustible (oxígeno, carbohidratos, lípidos, y otros nutrientes) para avanzar y completar el circuito.



Las células neoplásicas ignoran toda la maquinaria bioquímica que mantiene el orden y la sinfonía dentro del organismo. Por ello, en palabras más sencillas podemos decir que funcionan como células ambiciosas y egoístas que logran hackear las rutas metabólicas y reprogramarlas, generando cambios aberrantes en el metabolismo. Las diferentes investigaciones han reportado que las células tumorales destinan la mayor parte de glucosa hacia la producción de energía y ácido láctico -compuesto que genera un microambiente celular ácido que promueve la multiplicación y crecimiento a mayor velocidad-. Este fenómeno es conocido como “efecto Warburg” y no ocurre en células sanas debido a que es mucho menos eficiente para la obtención de energía.

Pero la pregunta es ¿por qué la célula neoplásica desviaría un recurso tan valioso como la glucosa para la producción de compuestos dañinos como el ácido láctico?



Resulta que, para que la célula tumoral puede proliferar rápidamente utiliza grandes cantidades de minerales, entre ellos al hierro (Fe^{2+}), el cual entra a la célula neoplásica en mayor cantidad y cuando está adentro reacciona con el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), produciendo un ERO aún más tóxico, conocido como radical hidroxilo ($^{\circ}\text{OH}$) lo que a su vez provoca que el pH se eleve, incrementando así, el riesgo de muerte celular (y eso a la célula tumoral no le conviene para nada), entonces las células tumorales activan un mecanismo de defensa (recuerda que estás células son muy astutas) para que neutralicen la alcalinidad del ambiente y por ello se activa la glucólisis anaerobia, produciendo el ácido láctico, una sustancia ácida que permite que el pH disminuya y a la vez, se genere un entorno propicio para la multiplicación celular rápida.

La revolución molecular: El estallido de las células neoplásicas

En la célula neoplásica la comunicación interna se vuelve escandalosa y dramática, pero sobre todo muy veloz. Cuando una desenfrenada cantidad de factores de crecimiento llega con múltiples mensajes, los receptores de membrana activan vías de señalización internas lideradas por la enzima PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa) que acelera ciertas reacciones fundamentales para el crecimiento celular, por ejemplo, despierta y activa a la molécula AKT (proteín quinasa B), que funciona como un capataz y envía órdenes en calidad de “urgente” para la proliferación celular. ¿Recuerdas que la membrana celular es como una muralla con puertas específicas? Bueno, AKT ordena la colocación de cientos de puertas para que la glucosa ingrese e inunde el interior de la célula, también, acelera y pone a trabajar al máximo a las enzimas de la glucólisis, forzando a la célula a procesar toda la glucosa a una velocidad extraordinaria. Mientras tanto, en el sistema de operaciones central (núcleo celular), la AKT activa a una nueva molécula clave en la proliferación celular, mTORC1, que entra en acción como un motor potente que pone a trabajar la fábrica de proteínas.

Por si fuera poco, PI3K también despierta a otra proteína más, la molécula RAS, un mensajero compulsivo que ordena a la célula extenderse lo más posible y engullir una gran cantidad del líquido que la rodea, todo con el objetivo de adquirir más nutrientes como carbohidratos, aminoácidos y minerales del entorno. Esto tiene graves consecuencias para las células sanas, las deja sin los suficientes nutrientes para poder trabajar y sobrevivir. ¿Has escuchado que los pacientes con cáncer se sienten débiles?

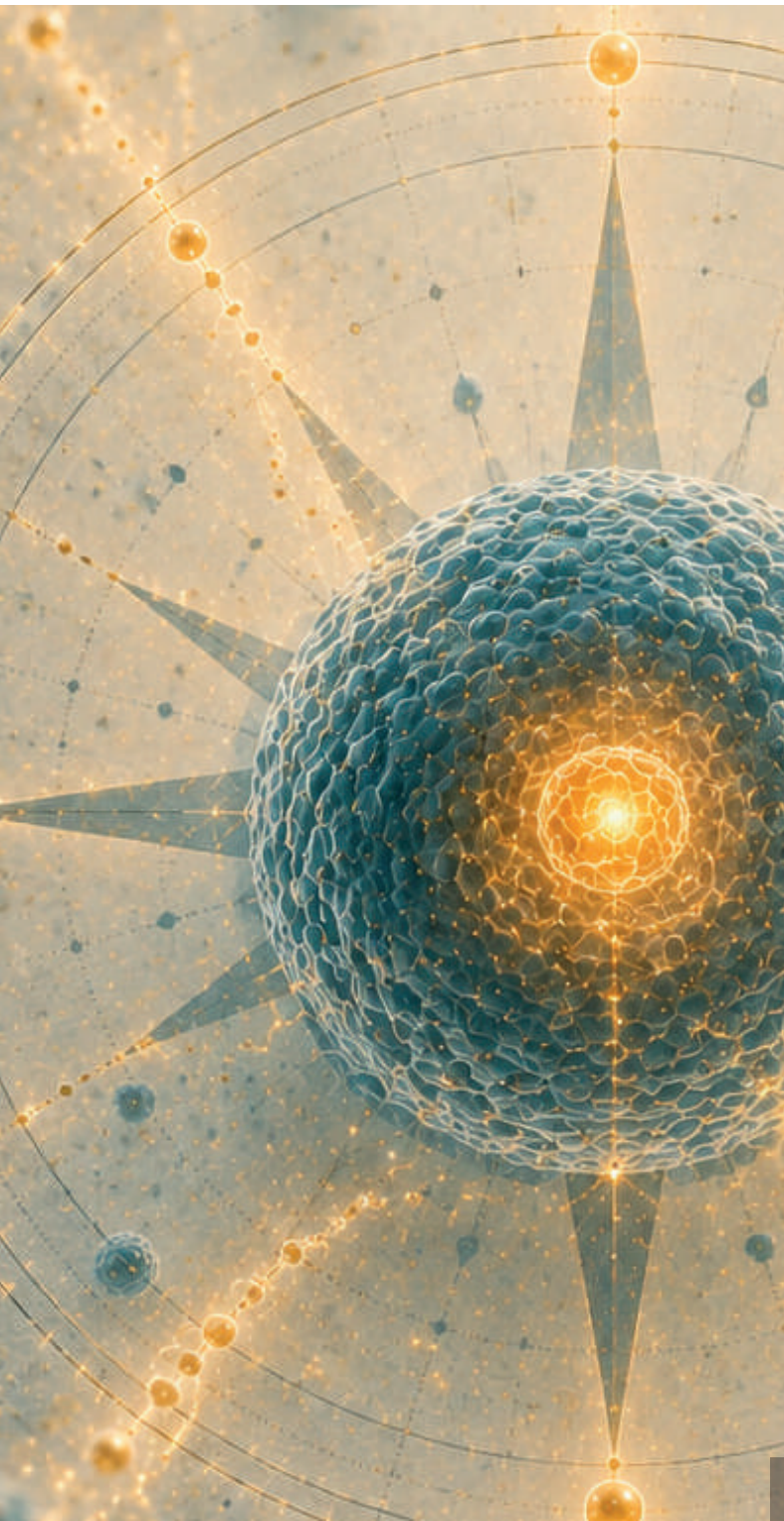
Justo es por lo que acabas de leer. El atraco de nutrientes hace que la célula neoplásica se comporte como una consumidora compulsiva de carbohidratos, sin embargo, padece una adicción especial por la glutamina. Es decir, asegura por todos los medios la obtención de recursos metabólicos para su supervivencia.



El hambre del enemigo: nuestra mejor arma

La gran importancia y uno de los objetivos del estudio del metabolismo de las células neoplásicas es determinar de qué forma se pueden interrumpir sus vías metabólicas con la finalidad de detener su crecimiento, proliferación y propagación. Entender el metabolismo del cáncer es como descubrir un punto débil en el centro de suministros y municiones de un ejército invasor y permitiría ganarle al enemigo. No se necesita bombardearlo para destruirlo, bastaría con bloquear las carreteras (vías metabólicas) por donde llegan los recursos necesarios para los soldados adversarios.

Algunas de las estrategias no farmacológicas implicadas en el manejo del cáncer son a través de medidas que incluyen dietas bajas en carbohidratos; la restricción de glucosa obliga al organismo a entrar en un estado de cetosis en donde se usan las grasas como fuente de energía y se producen moléculas llamadas cetonas o cuerpos cetónicos, que la literatura médica las describe como moléculas con efectos antineoplásicos. El ejercicio y actividad física diaria son pilares importantes en el tratamiento para el cáncer. Mantener adecuados estilos de vida es una forma de no darle motivos moleculares a las células tumorales para multiplicarse descontroladamente, porque, debemos tener muy claro que las neoplasias son, en esencia, desafíos bioquímicos. Desde afuera, múltiples ciencias médicas las pueden observar cómo tejidos y órganos con formas aberrantes, mientras que a nivel molecular la bioquímica las observa y las entiende como rutas metabólicas que “tomaron el camino equivocado”.



Referencias

- Fendt S. M. (2024). 100 years of the Warburg effect: A cancer metabolism endeavor. *Cell*, 187(15), 3824–3828. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.06.026>
- Halma, MTJ, Tuszynski, JA y Marik, PE (2023). Metabolismo del cáncer como objetivo terapéutico y revisión de intervenciones. *Nutrients*, 15 (19), 4245. <https://doi.org/10.3390/nu15194245>
- Lydia W.S. Finley. (2023) What is cancer metabolism? *Cell*, 186(8). pp 1670-1688. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.01.038>
- Mu, X., Liu, A., Shi, R., Xu, L., Huang, Z., Zhang, Y., & Xu, Y. (2025). On why cancer cells require a great amount of glucose. *Quantitative biology (Beijing, China)*, 14(2), e70025. <https://doi.org/10.1002/qub2.70025>
- Schiliro, C., & Firestein, B. L. (2021). Mechanisms of Metabolic Reprogramming in Cancer Cells Supporting Enhanced Growth and Proliferation. *Cells*, 10(5), 1056. <https://doi.org/10.3390/cells10051056>
- Stine, Z. E., Schug, Z. T., Salvino, J. M., & Dang, C. V. (2022). Targeting cancer metabolism in the era of precision oncology. *Nature reviews. Drug discovery*, 21(2), 141–162. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00339-6>
- Tufail, M., Jiang, C. H., & Li, N. (2024). Altered metabolism in cancer: insights into energy pathways and therapeutic targets. *Molecular cancer*, 23(1), 203. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02119-3>

