

SEGÚN UN ARTÍCULO PUBLICADO EN LA REVISTA 'NATURE'

Descubierto un nuevo factor de control de la senescencia celular inducida por oncogenes

Un artículo publicado en la revista *Nature* describe el papel esencial de la piruvato deshidrogenasa —una enzima básica del metabolismo energético de la célula— en la regulación de la senescencia celular inducida por el oncogén *BRAF*, que suele aparecer mutado en el melanoma y en otros cánceres.

UB

21/5/2013 12:05 CEST



Una imagen del equipo investigador que coordina Marta Cascante en la Universidad de Barcelona.

/ UB

Un estudio internacional, liderado por expertos de la Universidad de Barcelona (UB), el Instituto Beatson para la Investigación del Cáncer (Escocia) y el Instituto Neerlandés del Cáncer (NKI/AvL), muestra la función de la [enzima](#) piruvato deshidrogenasa (PDH).

La PDH es un complejo enzimático localizado en la matriz mitocondrial que está regulado por mecanismos de fosforilación (catalizada por la quinasa PDK1, con función inhibidora de PDH) y desfosforilación (catalizada por la

fosfatasa PDP2, con función activadora). Según los autores, la actividad de la PDH es determinante en la regulación de la senescencia inducida por el oncogén *BRAF*, frecuentemente mutado en el melanoma y otros cánceres.

Los investigadores afirman que la senescencia inducida por el oncogén *BRAF* va acompañada de la inactivación de la PDK1 y la activación de la PDP2 de manera simultánea. A través de estos mecanismos, que convergen en la activación de la PDH, se incrementa el metabolismo mitocondrial en la senescencia celular inducida por el oncogén *BRAF*. Igualmente, en este trabajo se demuestra que la abrogación de la senescencia va acompañada de la reversión del proceso descrito.

Para los autores, la inhibición de la actividad de la PDK1 se perfila como una estrategia crucial para la inducción de la senescencia celular y la regresión de melanomas ya establecidos. Los resultados obtenidos utilizando ratones inmunodeprimidos muestran que la supresión de la PDK1 en líneas celulares de melanoma impide que estas células formen un tumor al ser inoculadas en los animales. Y lo que es todavía más importante: la supresión de la PDK1 en melanomas ya establecidos induce la regresión de estos tumores.

La actividad de esta enzima es determinante en la regulación de la senescencia inducida por el oncogén BRAF, frecuentemente mutado en el melanoma y otros cánceres

"La activación del metabolismo mitocondrial podría favorecer la producción de especies reactivas del oxígeno (*reactive oxygen species*, ROS), que tienen una importante función señalizadora en el metabolismo celular y se relacionan también con los procesos de senescencia celular, el acortamiento de telómeros y las lesiones en el material genético", concluyen.

Para la obtención de estos resultados, y tal como explica Vitaly Selivanov, experto en modelización metabólica y coautor del artículo, se ha demostrado "imprescindible el desarrollo de modelos matemáticos para el estudio cuantitativo de flujos metabólicos. Sin este potente análisis matemático, sería difícil entender en profundidad lo que ocurre en la reprogramación del

metabolismo celular que permite el crecimiento tumoral".

Senescencia celular: un freno a la división celular

La senescencia celular, descrita hace más de cuarenta años por Paul Moorhead y Leonard Hayflick, es un mecanismo de protección que impide la proliferación de células potencialmente cancerígenas. Este proceso actúa como un freno molecular a la progresión de células tumorales y puede originarse como respuesta a diferentes factores (oncogén, estrés oxidativo, alteración de los telómeros, etc.).

Tal como explica Marta Cascante, directora del [Grupo de Investigación Consolidado de Bioquímica Integrativa](#) de la UB y distinguida con el ICREA Academia 2010, "como respuesta ante la mutación de un oncogén, la célula puede activar mecanismos de protección y entrar en una fase denominada de senescencia inducida por oncogenes que actúa como un mecanismo de defensa o freno a la progresión tumoral. En este estado, la célula deja de dividirse, manteniéndose en un estado premaligno. Sin embargo, cuando este freno no funciona correctamente, se produce la transformación maligna y puede aparecer un tumor. Identificar cuáles son los mecanismos que regulan este estadio celular es decisivo para evitar la formación del tumor o revertirlo, y para poder definir nuevas estrategias terapéuticas en un futuro".

Referencia bibliográfica:

Joanna Kaplon, Liang Zheng, Katrin Meissl, Barbara Chaneton, Vitaly A. Selivanov, Gillian Mackay, Sjoerd H. van der Burg, Elizabeth M. E. Verdegaal, Marta Cascante, Tomer Shlomi, Eyal Gottlieb & Daniel S. Peeper. "A key role for mitochondrial gatekeeper pyruvate dehydrogenase in oncogene-induced senescence". *Nature*, 19 May 2013. DOI: doi:10.1038/nature12154
<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature12154.html>

Derechos: **Creative Commons**

TAGS

CÉLULAS | TUMORALES | MELANOMA | PIRUVATO | ENZIMA |

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)