

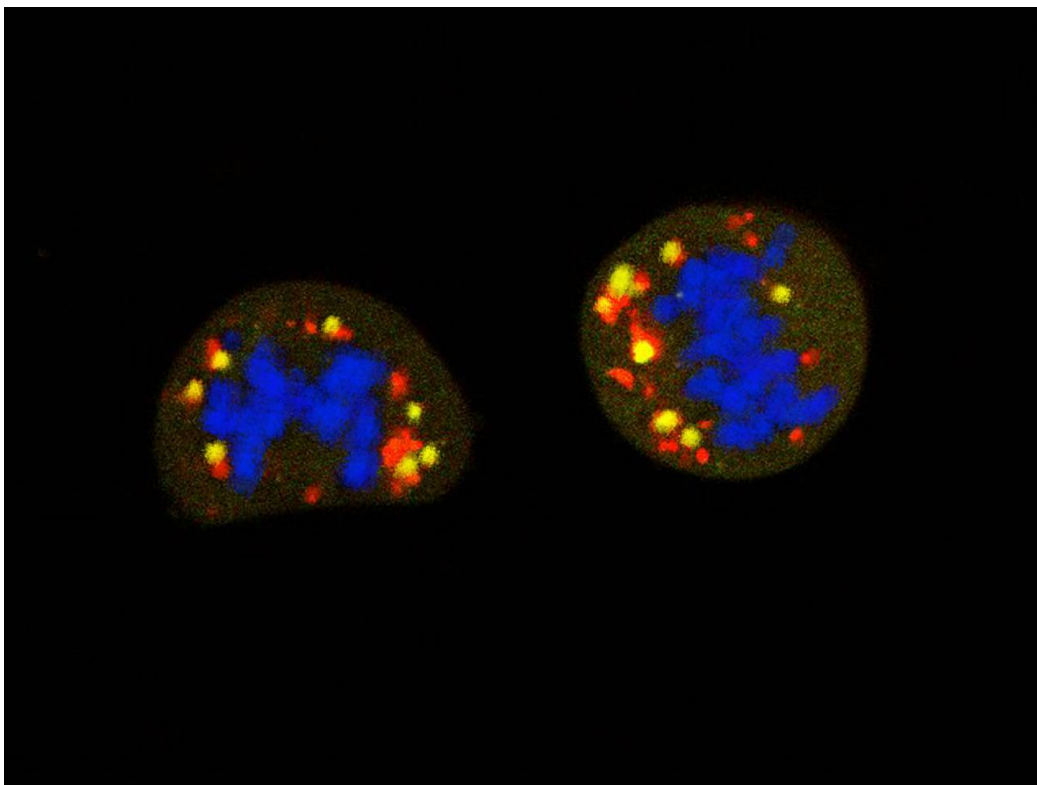
EL ESTUDIO SE PUBLICA EN LA PRESTIGIOSA REVISTA 'NATURE CELL BIOLOGY'

Atacar el metabolismo para mejorar las terapias anticancerígenas con taxol

Investigadores del CNIO proponen el bloqueo energético de los tumores para potenciar el efecto antitumoral de los taxanos, como el taxol, u otros agentes antimitóticos. El nuevo hallazgo podría mejorar la efectividad de este agente, uno de los más potentes anticancerígenos utilizados en la práctica clínica.

CNIO

31/8/2015 17:00 CEST



Células en división con el material genético en azul y las mitocondrias en rojo. Durante este proceso, las mitocondrias se van dañando (señales amarillas) haciendo que la energía de las células dependa sobre todo de la glucosa. / CNIO

Las células del cáncer se vuelven adictas a la glucosa, que utilizan como fuente de energía habitual para crecer y desarrollarse. A pesar de que esta observación la hizo hace ya más de nueve décadas el fisiólogo alemán Otto Warburg, a día de hoy no hay ninguna estrategia terapéutica que aproveche de forma eficaz esta necesidad energética especial. El planteamiento inicial parece sencillo: una falta de glucosa podría inducir la muerte de las células

tumorales de manera específica.

Un nuevo estudio del Grupo de División Celular y Cáncer del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), dirigido por Marcos Malumbres, demuestra ahora que el bloqueo de la glicólisis –mecanismo molecular que permite extraer la energía de la glucosa– es especialmente dañino en la división de las células tumorales, y que una actuación específica sobre esta particularidad energética podría ser efectiva para el tratamiento del cáncer en combinación con agentes quimioterapéuticos como el taxol.

En el trabajo, que recoge la revista *Nature Cell Biology*, han participado, además de otros colaboradores del CNIO, los equipos de Patricia Boya y Eduardo Rial, del Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC), en Madrid; Raúl Méndez, del IRB Barcelona en Barcelona; Guillermo Velasco, de la Universidad Complutense de Madrid; Miguel López, de la Universidad de Santiago de Compostela; y Asish Saha, de la Universidad de Boston.

Cambio en el metabolismo celular

Uno de los sellos característicos de las células cancerígenas es su capacidad de dividirse de manera incontrolada y casi ilimitada. “Existen en la actualidad múltiples agentes terapéuticos, como el taxol, que evitan precisamente la división de las células tumorales a través de la parada en mitosis [proceso especialmente delicado de la división celular en el que se reparte el material genético de la célula madre a las hijas]”, indica María Salazar Roa, investigadora del CNIO y codirectora del estudio.

Una de las preguntas que se plantean los investigadores del trabajo es cómo las células tumorales consiguen la energía para mantener su alto ritmo de división. Mediante técnicas de biología molecular y bioquímica, los autores describen, en consonancia con la teoría de Warburg, que las proteínas AMPK y PFKFB3 se activan especialmente durante la mitosis para dirigir el metabolismo celular hacia la glicólisis.

Una de las preguntas que se plantean los investigadores del trabajo es cómo las células tumorales consiguen la energía para mantener su

alto ritmo de división

“Estas proteínas detectan daños producidos en las mitocondrias [habituales motores energéticos de las células] en respuesta a la división celular y provocan que la energía dependa sobretodo de la glucosa”, aclara Elena Doménech, primera firmante del artículo sobre el que ha trabajado durante su tesis doctoral.

Mayor adicción a la glucosa

Los investigadores también analizaron las necesidades de glucosa de las células tumorales tratadas con taxol, y por ende, paradas en mitosis. “Vemos que los tratamientos antimitóticos como este incrementan todavía más las necesidades de glucosa de las células tumorales que cuando no hay tratamiento”, dice Salazar.

Partiendo de la base de que las células tumorales necesitan más glucosa cuando están tratadas con taxol, la inhibición de la glicólisis debería de potenciar el efecto anticancerígeno de los fármacos antimitóticos. De alguna forma, sería como forzar la máquina a necesitar más glucosa, y a la vez impedir que la utilicen; así, las células tumorales morirían de inanición al no poder obtener energía para hacer sus funciones vitales.

Muerte de las células tumorales por inanición

Los autores utilizaron modelos celulares de cáncer de mama y ratones, donde mostraron que efectivamente los fármacos mitóticos como el taxol son más eficientes cuando se elimina la capacidad de las células de metabolizar la glucosa mediante inhibidores de PFKFB3.

“Se ha discutido frecuentemente el valor terapéutico de inhibir PFKFB3 aunque no se había propuesto todavía un escenario celular adecuado para su uso clínico. Nuestros resultados sugieren que los inhibidores de PFKFB3 pueden ser muy eficientes en combinación con fármacos antimitóticos”, explica Malumbres.

El taxol, un compuesto derivado de la corteza del tejo, representa una de las mayores revoluciones en la historia de la quimioterapia de los últimos 25 años. En la actualidad, otros taxanos como el paclitaxel y el docetaxel forman parte del tratamiento estándar en algunos cánceres como pulmón, mama y ovario. Otros fármacos antimitóticos son los alcaloides derivados de la Vinca (*Catharanthus roseus*), como la vinblastina, la vincristina y la vinorelbina, ampliamente utilizados en leucemias, linfomas y melanoma.

El futuro, apunta el equipo del CNIO, se dirige a definir aquellos grupos de pacientes con estos u otros tumores en los que potenciar el efecto de los agentes antimitóticos mediante el bloqueo energético del tumor.

Referencia bibliográfica:

Elena Doménech, Carolina Maestre, Lorena Esteban-Martínez, David Partida, Rosa Pascual, Gonzalo Fernández-Miranda, Esther Seco, Ramón Campos-Olivas, Manuel Pérez, Diego Megias, Katherine Allen, Miguel López, Asish K. Saha, Guillermo Velasco, Eduardo Rial, Raúl Méndez, Patricia Boya, María Salazar-Roa, Marcos Malumbres. AMPK and PFKFB3 mediate glycolysis and survival in response to mitophagy during mitotic arrest. *Nature Cell Biology* (2015). doi: 10.1038/ncb3231

María Salazar Roa recibió un contrato posdoctoral de la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) para realizar estos estudios dirigidos a la búsqueda de nuevas terapias contra el cáncer. El trabajo del CNIO ha sido además financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad, la Comunidad de Madrid, la fundación internacional *Worldwide Cancer Research* y la Unión Europea.

Derechos: **Creative Commons**

TAGS

GLICÓLISIS | TAXOL | FÁRMACOS ANTIMITÓTICOS | CÁNCER | GLUCOSA |

Creative Commons 4.0

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