

---

# EL CANCER A NIVEL CELULAR

CARLOS CORREDOR\*  
CECILIA DE PLATA\*\*

---

¿Qué es el cáncer a nivel celular, cuáles son sus consecuencias, cómo obtienen energía para sus propósitos las células cancerosas?



**B**AJO EL NOMBRE de cáncer se agrupa un gran número de desviaciones de la normalidad celular que se manifiestan en los organismos superiores por síntomas tales como crecimiento desordenado de las células afectadas, producción de sustancias que resultan en perjuicio de células normales, invasión de tejidos sanos por parte de células afectadas y la eventual muerte del organismo que alberga tales células, a menos que ellas hayan sido erradicadas a tiempo.

En este artículo se examina en forma somera el significado del cáncer a nivel celular, es decir, sus consecuencias y la forma como las células cancerosas obtienen energía para sus propios propósitos.

## LAS PROTEINAS CONTROLAN LA FUNCION CELULAR

Como primera aproximación podemos afirmar que una célula cancerosa es la que ha revertido a una etapa más temprana de su desarrollo embriológico. Esta afirmación se sustenta en el hecho de que en estas células se encuentran proteínas funcionales típicas de estados embrionarios o fetales. Para aclarar este punto, es necesario recordar que las funciones celulares específicas tales como reconocimiento de señales externas e internas, transporte de sustancias a través de membranas, catálisis de reacciones bioquímicas, etc., son llevados a cabo por proteínas. Se puede considerar que estas moléculas, que son polímeros constituidos por una secuencia de aminoácidos determinada por el ADN del núcleo celular, tienen dos regiones: una, en la que reside la capacidad de acción específica de esa proteína y otra, mucho más grande, que garantiza la correcta relación espacial de los aminoácidos que conforman la región activa.

La secuencia de aminoácidos de una región activa de una determinada proteína se conserva a lo largo de la evolución, y lo mismo es cierto, en el caso de un organismo, a través de su desarrollo. Sin embargo, la secuencia de aminoácidos de la otra región sí varía de un organismo a otro, entre los diferentes estadios del desarrollo de un mismo organismo, y aún para el caso de un estadio determinado, entre los diversos tipos de células que conforman los tejidos. Esto hace que existan moléculas proteicas que cumplen la misma función, pero que tienen secuencias de aminoácidos ligeramente diferentes. Tales diferencias en la secuencia, frecuentemente generan

\* Vicerrector de Investigaciones, Universidad del Valle

\*\* Profesora, Departamento de Bioquímica, Facultad de Salud, Universidad del Valle.

diferencias notables desde el punto de vista físico, químico e inmunológico, que permiten reconocerlas. A estas moléculas podemos llamarlas isoproteínas.

**Las proteínas de una célula se encuentran en continuo recambio.** Para asegurar que su secuencia sea invariable, su codificación se encuentra en una región específica del ADN, llamada gene estructural. En términos generales, un gene estructural codifica la secuencia de una cadena polipeptídica. Por tanto, si una proteína está compuesta de varias subunidades, cada una de las cuales es una cadena polipeptídica diferente, es posible que cada subunidad sea codificada por un gene diferente. Inclusive es factible que existan genes diferentes para la misma subunidad, pero estos solamente se expresan, en forma excluyente de los otros, en determinado estadio de desarrollo o en una célula específica de un tejido dado. Esta expresión excluyente de uno de los diferentes genes que codifican una determinada cadena polipeptídica en una célula, mientras que es otro el que se expresa en otra célula, es lo que da origen a la existencia de isoproteínas.

Además de los genes estructurales, existen en el ADN regiones que de alguna manera controlan el que un gene estructural se exprese o no en un momento determinado del tiempo. Son genes reguladores que frecuentemente controlan toda una batería de genes estructurales que mantienen relación funcional entre sí. Mark Ptashne sugirió recientemente que esto se hace a través de una proteína reguladora cuya región funcional reconoce secuencias específicas del ADN, y que tiene además regiones que son reconocidas por la enzima RNA polimerasa que transcribe el gene o genes a los que se haya unido la proteína reguladora.

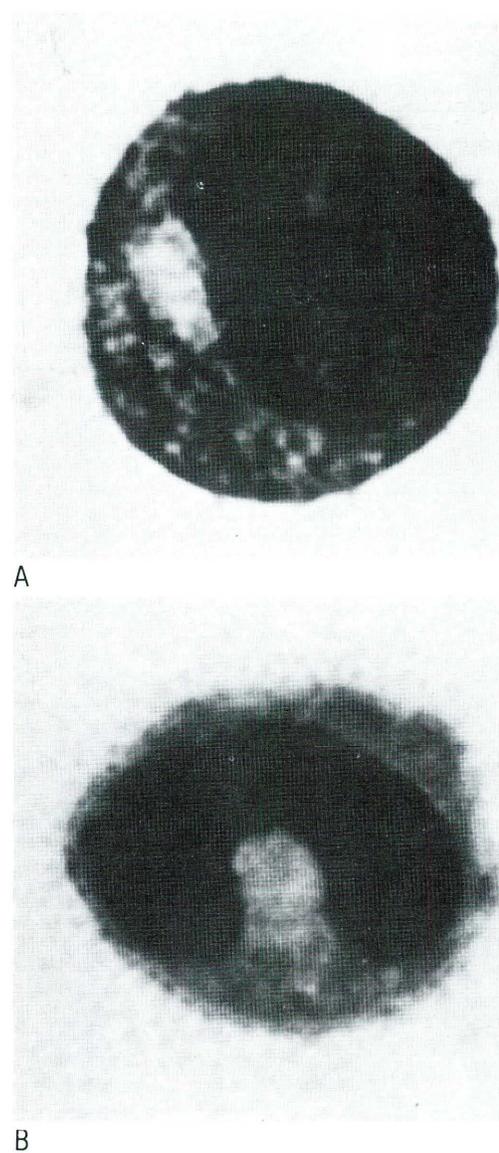
## REGULACION DE LA ACTIVIDAD CELULAR DURANTE EL DESARROLLO

Sobre la base de los anteriores conceptos es posible presentar una visión general simplificada de la actividad celular normal a lo largo del desarro-

llo. A partir de la fecundación, uno puede distinguir una serie de cambios en el animal en desarrollo que a nivel de células individuales se pueden resumir diciendo que se parte de una célula pluripotencial cuya división está acompañada de diferenciación, de manera que para un estadio determinado, muchas células hijas serán diferentes de sus células parentales, y existirán además diferencias fenotípicas entre grupos de células hijas que así comienzan a agruparse en tejidos. Cada estadio de maduración celular implica entonces una diferencia en la expresión del ADN entre célula madre y células hijas hasta cuando se llega a la diferenciación final que se caracteriza porque la célula ha adquirido su madurez total y, al hacerlo, ha perdido su capacidad de dividirse.

Uno podría pensar que estos cambios secuenciales, que también se hallan determinados en el ADN, se deben a que al comenzar cierto estadio se activa un gene regulador específico que, al activarse, causa la expresión de una determinada batería de genes estructurales, sin afectar a los demás. Cuando tal estadio se ha cumplido, señales regulatorias intranucleares harán que se "prenda" un nuevo gene regulatorio, que a su vez activa una nueva batería de genes estructurales mientras que al mismo tiempo se "apaga" el anterior gene regulador y por consiguiente los genes estructurales que él controla. Esta visión se completa si añadimos que en cada batería de genes activados puede haber algunos fundamentales que se expresan como consecuencia de la actividad de cualquier gene regulador (serán los menos), mientras que la mayoría sólo responde a un gene regulador específico. Si existen grupos de genes que codifican determinadas isoproteínas, entonces será posible que sólo uno del grupo responda a un determinado gene regulador, y por tanto, sólo la isoproteína correspondiente aparecerá en ese nivel de desarrollo. Una visión como la anterior explica hechos bien conocidos tales como encontrar una hemoglobina fetal y otra, diferente, en el adulto.

Hace más de dos décadas se encontró una asociación entre ciertos



Células leucémicas mieloides en diferentes estados de desarrollo, desde una forma indiferenciada de crecimiento rápido (1), hasta un granulocito maduro que no se divide (4).

virus y tumores. Pero en 1976 se demostró que la porción del virus del sarcoma de Rous, llamado oncogene src, capaz de inducir tumores, era de origen celular. Es decir, que la porción de ADN capaz de causar transformación cancerosa se encontraba en la misma célula en la que puede causar transformaciones. Esto dio lugar al concepto de protooncogene, es decir, de una porción de ADN celular que se expresa normalmente en la célula sana, pero que puede cambiarse por mutación puntual o sea por un cambio anormal de una de las bases constituyentes del ADN, o por interacción con un retrovirus, y en ese caso, dar lugar a un ADN capaz de inducir crecimiento tumoral. Barbacid ha encontrado un número grande de tumores humanos cuyo ADN es capaz de inducir transformación en células de ensayo y que están relacionados con el oncogene RAS. Hoy pasan de 30 los oncogenes reconocidos.

### UNA VISION DEL PROCESO TUMORAL

Con la anterior información podemos construir la siguiente visión del proceso tumoral. Supongamos que los protooncogenes corresponden a genes que producen represores de los genes regulatorios. Cuando un protooncogene muta, o a través de la incorporación del ADN de un retrovirus produce una isoproteína con secuencia de aminoácidos, el gene regulador de un estadio anterior que estaba reprimido por el producto del protooncogene comenzará a expresarse ahora ante la ausencia del represor correcto.

Esto traería dos consecuencias: 1) en la misma célula se expresarán isoproteínas adultas (normales) e isoproteínas propias del estadio controlado por el gene regulador que se expresa por ausencia del represor y 2) la célula adquiere capacidad de división aún cuando se encuentre en tejido afluente y, por tanto, es capaz de formar tumor.

Desde hace unos tres años y con la ayuda del Icfes y Colciencias, en la Universidad del Valle hemos venido estudiando diferentes tumores huma-

nos con el objeto de buscar un patrón metabólico compatible con el estado tumoral. En este período hemos demostrado que, contrario a una creencia muy difundida, los tumores humanos en general consumen oxígeno "in vitro" en igual o mayor medida que su contraparte normal, utilizan cantidades de glucosa similares, y pueden usar glutamina como sustrato energético mejor que las células peritumorales. Pero, confirmando observaciones de Warburg de principios de siglo, los tumores producen mayor cantidad de lactato que la mayoría de los tejidos normales, en presencia de oxígeno. Sin embargo, lo más interesante de nuestros hallazgos es que hemos encontrado que la enzima que controla la degradación de glucosa, la fosfofructocinasa, se encuentra como por lo menos dos isoproteínas. Una, que parece normal para el adulto, y otra, con características embrionarias, que no es controlada por el ATP, que es su represor normal. Esto demostraría, siquiera para este caso específico, la coexistencia de una isoproteína adulta y otra embrionaria, en el tumor, de acuerdo a la visión descrita más arriba, y de paso, explica la alta producción de lactato en tumores, ya que la isoproteína embrionaria no está sujeta a control.

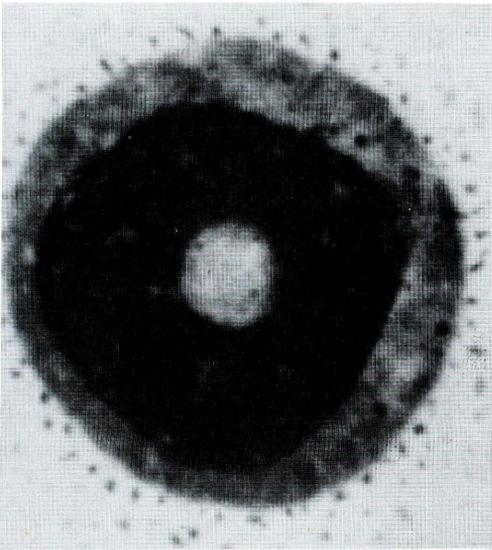
La descripción que hemos intentado aquí es, por fuerza, muy superficial, y contiene sólo elementos sobresalientes de lo que podría ser una explicación del comportamiento tumoral. Sin embargo, presenta un marco dentro del cual se puede incluir muchos hallazgos de varios investigadores y desde el que se puede plantear diversidad de preguntas que deberán ser resueltas en el futuro. A través de este trabajo no sólo se logrará eventualmente conocer y controlar una enfermedad, sino que se llegará a entender mejor el proceso de diferenciación celular y sus consecuencias.

Para mayor información:

Weinberg, R.A. "Cellular Oncogenes" *Trends Biochem Sci* 1984; 131-133,

Barbadí, M. "Oncogénesis y Biofoyesis" en *Bioquímica y Biología Molecular*, Ochoa, S., Leloir, L., Oró J y Sols, A., Eds., Salvat Editores, S.A. Barcelona, 1986. pp. 537-542

Ptashne, M. "How Gene Activators Work" *Scientific American* 1989; 260 (Enero); 25-31



C



D