

Un estudio explica cómo la proteína AMPK, la 'llave' que controla el metabolismo de las células, promueve o suprime la proliferación del cáncer

| 30/06/2020 |



Antonio de la Vieja (ISCIH), María Gutiérrez Salmerón, José Manuel García, Custodia García (URJC), Ana Chocarro Calvo y Silvia Lucena, autores del trabajo.

Una investigación española en la que también colaboran grupos de Francia y Reino Unido [publica este martes en la revista *PLoS Biology*](#) una investigación que explica por qué la proteína AMPK, encargada de controlar la energía y el metabolismo de las células, pasa de ser un supresor del cáncer a actuar como promotora del crecimiento de células tumorales. El glucógeno celular, un 'almacén' de la glucosa que necesitan las células para vivir, es clave en esta transformación.

Este trabajo, liderado por la Universidad Rey Juan Carlos (URJC) de Madrid y con participación de la Unidad Funcional de Investigación en Enfermedades Crónicas (UFIEC) del ISCIH y del CIBER de Oncología (CIBERONC), aclara cómo la AMPK se relaciona con su entorno para controlar la expresión de genes relacionados con el desarrollo de tumores. También participan investigadores del Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz y del Hospital Gregorio Marañón, ambos en Madrid.

A lo largo de la última década la investigación en cáncer ha sido testigo de la relatividad de dos términos antagónicos: *supresor* y *promotortumoral*. Las proteínas supresoras tumorales, cuya función desaparece en los cánceres, evitan la transformación de las células sanas en células tumorales. Los promotores tumorales, producto de los denominados oncogenes, se definieron como proteínas que favorecen el desarrollo tumoral. Pero en los últimos 10 años se han acumulado las evidencias

científicas de que algunos genes supresores (p53, PTEN, AMPK...) actúan también como promotores tumorales en cánceres o estadios tumorales concretos, y viceversa. Hasta ahora no se conocen las razones por las que una proteína que debería ser beneficiosa para defender el organismo contra la transformación tumoral pasa de repente a ser perjudicial y favorece la evolución tumoral. Dado que muchos tratamientos antitumorales que están en investigación van dirigidos a favorecer al supresor o anular al promotor tumoral, es muy importante saber antes de aplicar una terapia si la proteína diana de ese tratamiento se está comportando como promotor o supresor tumoral.

Cambio de función: de supresor a promotor

El estudio español ahora publicado, que cuenta con la colaboración de la Universidad de la Sorbona en París y de la Universidad de Oxford en Reino Unido, identifica los factores que hacen que la proteína AMPK pase de supresor tumoral a promotor tumoral en células de cáncer colorrectal. De la misma manera que la percepción de un color puede cambiar dependiendo del fondo sobre el que se observe, la función de una proteína puede variar en el tumor dependiendo del 'metabolismo de fondo'. El metabolismo cambia durante la evolución tumoral para adaptarse a una mayor exigencia de nutrientes que sustenten el crecimiento acelerado que acompaña al cáncer.

La comunidad científica sabía que la AMPK funciona en la célula como la 'llave maestra' que controla el metabolismo celular y que, por lo tanto, es una buena diana para dirigir fármacos utilizados en enfermedades metabólicas (diabetes o cáncer), como la metformina. Sin embargo, los ensayos clínicos que investigan la metformina para tratar el cáncer han arrojado hasta ahora resultados contradictorios y poco concluyentes. Este trabajo aclara cómo la señalización de la AMPK para funcionar como supresor o promotor tumoral depende de los niveles de glucógeno celular, un almacén de glucosa presente en las células intestinales sanas y que desaparece en el tumor avanzado.

Custodia García Jiménez (de la URJC), investigadora principal del estudio, y Antonio de la Vieja, de la UFIEC del ISCIII, explican que la capacidad de las células para almacenar glucosa en forma de glucógeno determina la señalización desde la AMPK, lo que podría guiar la elección de tratamientos anti-tumorales que hacen diana en la AMPK, como la metformina, y mejorar las terapias dirigidas a subtipos tumorales específicos.

¿Cómo actúa la AMPK?

Más concretamente, el estudio revela que la AMPK es inducida por la glucosa y promueve la proliferación de células tumorales mediante el control de otra proteína con función acetiltransferasa denominada EP300. Hasta ahora se desconocía si la AMPK interaccionaba con la EP300. Los autores han descubierto que la interacción entre ambas capacita a esta última proteína para seleccionar sustratos y regular los genes que controlan la proliferación celular durante la evolución tumoral, así como los genes que determinan el metabolismo necesario para sostenerla.

La activación de la EP300 por medio de la AMPK depende del contexto metabólico, por lo que difiere según el tipo de cáncer (tipo celular) y, en el caso de los tumores colorrectales, de su estado de evolución. En todo caso, la capacidad de la AMPK para dirigir la actividad de EP300 es crítica para determinar el funcionamiento de los fármacos dirigidos a la AMPK que se usan para tratar la diabetes y el cáncer.

Estudios previos habían demostrado que los niveles bajos de glucosa y de glucógeno, estimulaban la función de la AMPK para activar la generación de energía en las células. Es otras palabras, la AMPK se activa cuando hay limitaciones de glucosa (energía celular en potencia) para solucionar los desequilibrios entre la disponibilidad de nutrientes y la demanda de las células, unos desequilibrios que son clave en la aparición de la enfermedad.

Según explican los autores, sería lógico pensar que cuando hay mucha glucosa se debería inhibir la AMPK. Pero esta investigación demuestra que esto es así sólo en células que pueden almacenar la glucosa en forma de glucógeno, como las células del hígado o del músculo. Muchas otras células no pueden almacenar la glucosa en forma de glucógeno, como les ocurre a las células de cáncer colorrectal. El estudio revela que en estas células la alta disponibilidad de glucosa no sólo no inhibe a la AMPK, sino que sorprendentemente la estimula y la reconecta con la proteína EP300.

De esta manera, se readapta la función de la AMPK para potenciar la proliferación, algo coherente puesto que se dispone de suficiente energía en forma de glucosa. Por tanto, la AMPK sigue cumpliendo su misión de sensor energético adaptando el comportamiento de la célula a las disponibilidades de nutrientes. La rápida adaptación del metabolismo celular a la disponibilidad de nutrientes es clave durante la evolución tumoral.

Un proceso complejo

El proceso que describe la investigación, y que explica la doble función de la AMPK como promotora y supresora de tumores, es complejo. Los investigadores han descubierto que, en células de cáncer de colon, la AMPK se activa en respuesta a los niveles de glucosa para dirigir la actividad de EP300 de forma específica hacia la beta-catenina, que controla la evolución del cáncer colorrectal a través de la expresión génica.

La paradójica activación y 'recableado' de la AMPK por la glucosa se produce a través de especies reactivas de oxígeno (ROS), generadas al metabolizar la glucosa en células que no pueden almacenarla en forma de glucógeno. En otros tumores distintos al de colon, la glucosa se acumula sintetizando glucógeno (se suprime la generación de ROS), que inhibe la función de la AMPK como supresor tumoral sin llegar a convertirla en promotor tumoral, ya que en estas condiciones no interacciona con la EP300.

En resumen, la capacidad para almacenar glucosa como glucógeno difiere entre células de distintos órganos y entre células sanas y tumorales del epitelio intestinal, y determina que la AMPK pase de ser un factor de supresión tumoral a uno que promueve el cáncer. Este conocimiento puede redirigir las estrategias terapéuticas con fármacos que actúan sobre la AMPK.

Más información

- **Referencia completa del estudio:** Paradoxical activation of AMPK by glucose drives selective EP300 activity in colorectal cancer. María Gutiérrez-Salmerón, José Manuel García-Martínez, Javier Martínez-Useros, María Jesús Fernández-Aceñero, Benoit Viollet, Severine Olivier, Jagat Chauhan, Silvia R. Lucena, Antonio De la Vieja, Colin R. Goding, Ana Chocarro-Calvo and Custodia García-Jiménez. PLOS Biology, 2020.

- **El artículo original se puede consultar completo en este enlace:** <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.3000732>