

ARTÍCULOS

Acetilación mitocondrial: la nueva frontera en la investigación del cáncer

Mitochondrial acetylation: the new frontier in cancer research

Diana Lashidua Fernández Coto

0000-0001-5465-0250, dianafer@ccg.unam.mx

Investigadora posdoctoral, Centro de Ciencias Genómicas (CCG), Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

Marisol Ayala Reyes

0009-0003-3486-0949, marisol.ayala@ibt.unam.mx

Maestría en Ciencias Bioquímicas, Instituto de Biotecnología (IBT)/Centro de Ciencias Genómicas (CCG), Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

RESUMEN

El cáncer es un problema de salud que afecta a millones de personas en todo el mundo. Al ser una enfermedad tan compleja, todavía no se conocen todos los aspectos implicados en su desarrollo. Uno de los mecanismos celulares que han atraído el interés de los investigadores es la acetilación de proteínas. Ésta consiste en adicionar grupos acetilo a la cadena de aminoácidos de proteínas. En proteínas mitocondriales, esta modificación tiene un efecto negativo que conduce a un funcionamiento deficiente de las mitocondrias, las cuales inducen cambios en la maquinaria celular que predisponen la aparición y el desarrollo del cáncer. La modulación de los patrones de acetilación de proteínas mitocondriales puede ser un enfoque terapéutico viable para el tratamiento de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE

mitocondria, acetilación, modificación postraduccional, cáncer, biomedicina

ABSTRACT

Cancer is a health problem that affects millions of people around the world. Being such a complex disease, not all aspects involved in its development are yet known. One of the cellular mechanisms that have attracted the interest of researchers is acetylation of proteins. This consists of adding acetyl groups to the amino acid chain of proteins. In mitochondrial proteins, this modification has a negative effect leading to impaired mitochondrial function, which induces changes in the cellular machinery that predispose to the onset and development of cancer. Modulation of mitochondrial protein acetylation patterns may be a viable therapeutic approach for the treatment of this disease.

KEYWORDS

mitochondrion, acetylation, post-translational modification, cancer, biomedicine

Cuando las células pierden el control

En la actualidad, el cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Esta enfermedad se produce debido a una serie de alteraciones que provocan una división anormal y descontrolada de las células en el cuerpo, lo que puede ocasionar cambios a nivel funcional (National Cancer Institute [NCI], 2007).

Las células son unidades básicas en forma de celdas que componen los órganos y tejidos de los seres vivos (figura 1), algo así como los ladrillos en una construcción. Por otro lado, existen diversos factores que pueden predisponer a una persona para que desarrolle algún tipo de cáncer. Muchos de estos factores están relacionados con hábitos como el tabaquismo o la dieta, mientras que otros se relacionan con diferentes ocupaciones, en las que se puede estar expuesto a la radiación o a ciertas sustancias químicas, por mencionar algunos ejemplos; pero también existen factores propios del individuo, como la edad y la genética (Blackadar, 2016).

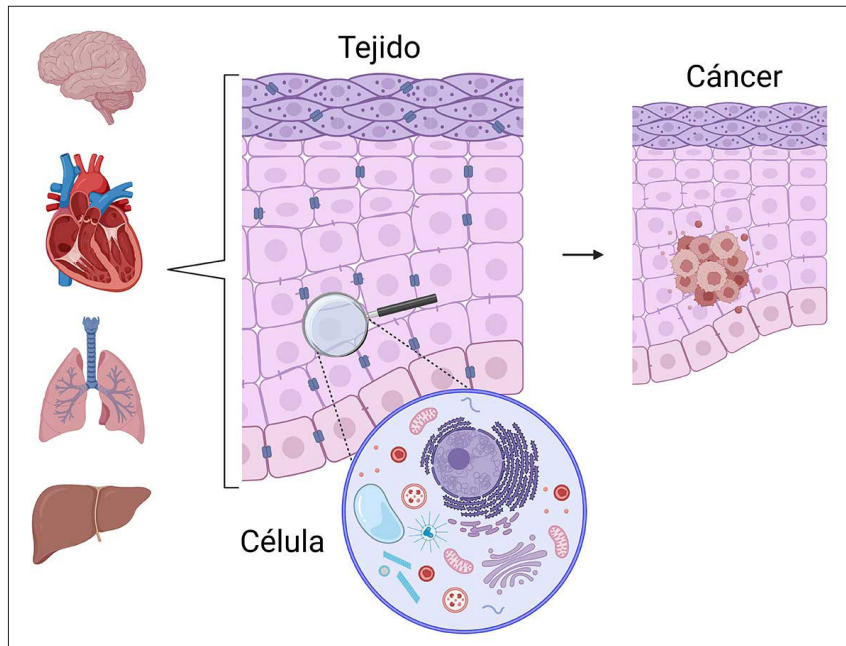
Dado que el cáncer es una enfermedad en la cual intervienen diversos factores para que ella se origine, se ha estudiado desde diferentes perspectivas. En la actualidad, uno de los retos en investigación es conocer todos los mecanismos implicados en la desregulación de la actividad celular para poder desarrollar tratamientos eficaces y oportunos. Uno de los mecanismos que se han estudiado ampliamente en el cáncer y que tiene una implicación importante para su aparición es la acetilación del aminoácido lisina en las proteínas.

Acetilación de proteínas: un mecanismo para la regulación de la actividad celular

Para comprender qué es la acetilación es necesario conocer los procesos que se llevan a cabo dentro de las células antes de que aquella ocurra. Las células del cuerpo humano contienen diversos componentes llamados organelos celulares, que son esenciales para su funcionamiento, uno de los cuales es el núcleo. El núcleo celular contiene el ADN (ácido desoxirribonucleico), el cual almacena toda la información de cómo somos y funciona como un manual de instrucciones que la célula sigue para el funcionamiento correcto de los seres vivos. La información está organizada en unidades llamadas genes, cada uno de los cuales posee una secuencia específica de nucleótidos, que contienen la información necesaria para la creación de una proteína.

Existen miles de proteínas en el cuerpo humano que, gracias a su combinación específica de diferentes aminoácidos, poseen estructuras y funciones diversas. Destacan las proteínas que aceleran reacciones químicas en procesos metabólicos, conocidas como enzimas; las proteínas estructurales, que brindan estructura y soporte, y las proteínas encargadas de la regulación, que controlan la expresión de los genes. La función de estas proteínas se regula gracias a modificaciones enzimáticas o químicas que sufren sus aminoácidos. Este fenómeno, conocido como modificación postraduccional (MPT), ocurre una vez que la proteína está completamente formada, y consiste en la adición de un grupo modificador o molécula a uno

Figura 1
Representación de la estructura básica de una célula y cómo se relaciona con la formación de órganos y tejidos



Una célula típica contiene una membrana celular que separa su interior del exterior, un núcleo que alberga el material genético (ADN) y diversas estructuras con funciones específicas llamadas organelos, como las mitocondrias, el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. Cuando fallan algunos mecanismos dentro de la célula, pueden ocurrir diversos trastornos, incluido el cáncer.

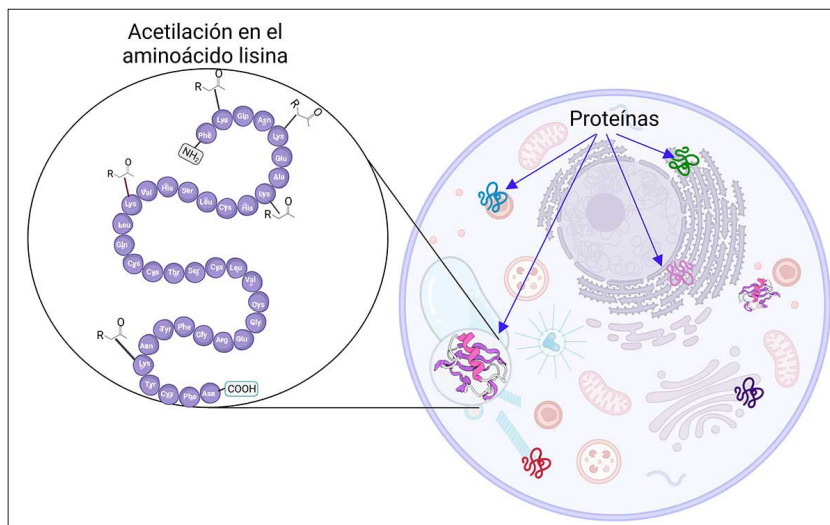
Fuente: Elaboración propia.

o más aminoácidos (Mann y Jensen, 2003), que puede alterar su actividad, localización e incluso su interacción con otras proteínas. Entre estas MPT tenemos la acetilación.

La acetilación consiste en la adición de un grupo acetilo —formado por dos átomos de carbono y tres de oxígeno— a uno o más aminoácidos de una proteína (figura 2). El aminoácido lisina (Lys) es susceptible de diversas MPT (Hosp et al., 2017), siendo la acetilación una de las más importantes, ya que está involucrada en prácticamente todos los procesos celulares y se ha asociado fuertemente con el cáncer y con procesos metabólicos (Alonso-Bastida y Encarnación-Guevara, 2019; Gil et al., 2017).

El estudio de la acetilación representa un reto ya que, en comparación con otras modificaciones postraduccionales, es menos frecuente y se encuentra en una baja proporción. Actualmente, algunos grupos de investigación están especialmente interesados en comprender el papel de la acetilación en las proteínas mitocondriales, ya que se ha observado que

Figura 2
Esquema del proceso de acetilación que pueden sufrir las proteínas celulares



La adición de grupos acetilo a las proteínas ocurre como un mecanismo regulador de su función, cuyo efecto difiere entre las proteínas y va desde la regulación de la actividad hasta la localización de la proteína en diferentes sitios de la célula.

Fuente: Elaboración propia.

esta modificación puede ejercer un efecto inhibitorio, el cual tiene implicaciones importantes para la función mitocondrial y, en última instancia, para el funcionamiento celular normal en su totalidad.

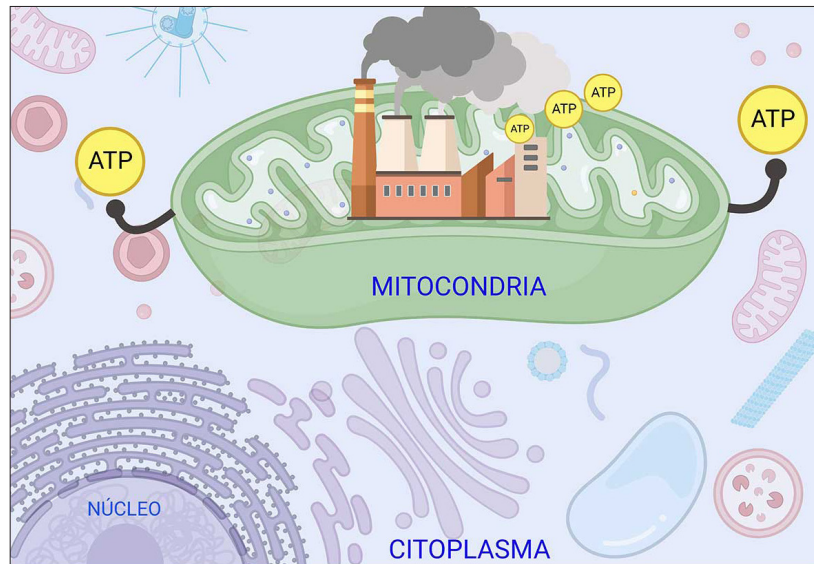
Efecto inhibitorio de la acetilación en las proteínas mitocondriales

Las mitocondrias son componentes importantes de las células: son las responsables de la respiración celular y funcionan como centrales eléctricas que proveen energía, en forma de trifosfato de adenosina (ATP), para impulsar el funcionamiento de todas las maquinarias celulares (figura 3). Además, realizan un conjunto muy amplio de otras funciones, como el almacenamiento de calcio, la regulación de la señalización celular, y funciones relacionadas con el crecimiento, la proliferación y la muerte celular (Know, 2018).

La desregulación de la actividad mitocondrial está fuertemente asociada con varias enfermedades humanas, entre las que destacan las enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, algunos tipos de diabetes y, de manera importante, el cáncer.

Una de las formas en que la mitocondria puede estar desregulada es que posea un exceso de proteínas acetiladas. Si esto ocurre, las enzimas deacetilasas contrarrestan y eliminan el grupo modificador de estas proteínas. Sin embargo, si estas deacetilasas son deficientes

Figura 3
Representación esquemática de una mitocondria dentro de la célula



Una célula puede contener miles de mitocondrias, ya que su función principal es la producción de moléculas energéticas de ATP, las cuales son utilizadas en todos los procesos celulares del organismo.

Fuente: Elaboración propia.

o están sobrepasadas en su capacidad, los mecanismos de producción de energía fallan y se pueden generar radicales libres inestables y altamente reactivos que se relacionan con la aparición del cáncer (Laurent et al., 2005).

La cantidad y ubicación de los grupos acetilo en las proteínas de la mitocondria es un proceso dinámico, dependiente de la disponibilidad de aquellos grupos provenientes del metabolismo celular y de las necesidades energéticas de la célula.

En diferentes tipos de cáncer se ha visto que la acetilación altera procesos importantes dentro de las células, lo que promueve el desarrollo de la enfermedad. Como ejemplo, tenemos el cáncer de mama, principal causa de muerte por cáncer en mujeres en el mundo (Sung et al., 2021), en el cual la acetilación cambia la forma en que las células obtienen energía, lo que favorece la propagación descontrolada de estas células anómalas (Koppenol et al., 2011). Esto también se ha observado en otros tipos de cáncer, como el cáncer colorrectal, el cáncer de próstata y el cáncer cerebral.

Avances recientes en la comprensión de la acetilación

Hoy en día, algunos científicos han propuesto el uso de compuestos capaces de modificar la acetilación de las proteínas como estrategia terapéutica contra el cáncer. Por ejemplo,

se han considerado y utilizado como productos anticancerígenos los inhibidores de las enzimas involucradas en la acetilación de proteínas nucleares que dan soporte al ADN, llamadas histonas, entre los que se incluyen las benzamidas, tetrapéptidos cíclicos, hidroxamatos, ácidos grasos de cadena corta (alifáticos) e inhibidores de deacetilasas sirtuinas, como vorinostat, romidepsina y belinostat, ácido valproico (VPA), ácido butírico y ácido fenilbutírico, por mencionar algunos.

Aunque no se ha determinado por completo el mecanismo de acción de todos los inhibidores, se sabe que algunos modulan la respuesta del sistema inmune, reducen el crecimiento de las células, inducen la muerte celular y reducen los procesos que promueven la migración de células cancerosas a otros órganos; todos ellos, procesos fundamentales en el desarrollo del cáncer (Alonso-Bastida y Encarnación-Guevara, 2019).

En el laboratorio de proteómica del Centro de Ciencias Genómicas de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), a cargo del Dr. Sergio Encarnación Guevara, estudiamos la acetilación como un mecanismo implicado en el desarrollo del cáncer. Nuestros modelos son el cáncer de cerebro, pulmón, mama, entre otros. Mediante herramientas tecnológicas, como la espectrometría de masas, implementamos una técnica que permite medir el nivel de acetilación de una gran cantidad de proteínas en diversos tipos de cáncer.

Gracias a ello, hemos logrado describir los procesos celulares en los que están involucradas las proteínas que sufren esta modificación y las diferencias con respecto a una muestra libre de cáncer. Además, nos hemos enfocado en el estudio de la acetilación en las proteínas mitocondriales debido a su importancia en el cáncer.

Aunque la investigación en acetilación mitocondrial todavía está en sus primeras etapas, los científicos están entusiasmados por las posibles implicaciones que esto pueda tener para el tratamiento del cáncer en el futuro. Si se puede comprender mejor cómo la acetilación mitocondrial contribuye al cáncer, se podrán desarrollar nuevas terapias que aprovechen esta vía para combatir esta enfermedad. En última instancia, esto podría ayudar a mejorar la calidad de vida de las personas que luchan contra el cáncer y reducir el impacto que esta enfermedad tiene en todo el mundo.

Referencias

- Alonso-Bastida, R. y Encarnación-Guevara, S. (2019). Proteomic insights into lysine acetylation and the implications for medical research. *Expert Review of Proteomics*, 16(1), 1-3. <https://doi.org/10.1080/14789450.2019.1557050>
- Blackadar, C. B. (2016). Historical review of the causes of cancer. *World Journal of Clinical Oncology*, 7(1), 54-86. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i4.775>
- Gil, J., Ramírez-Torres, A. y Encarnación-Guevara, S. (2017). Lysine acetylation and cancer: A proteomics perspective. *Journal of Proteomics*, 150, 297-309. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2016.10.003>
- Hosp, F., Lassowskat, I., Santoro, V., De Vleeschauwer, D., Fliegner, D., Redestig, H., Mann, M., Christian, S., Hannah, M. A. y Finkemeier, I. (2017). Lysine acetylation in mitochondria: From inventory to function. *Mitochondrion*, 33, 58-71. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2016.07.012>
- Know, L. (2018). *Mitochondria and the Future of Medicine: The Key to Understanding Disease, Chronic Illness, Aging, and Life Itself*. Chelsea Green Publishing.
- Koppenol, W. H., Bounds, P. L. y Dang, C. V. (2011). Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nature Reviews Cancer*, 11(5), 325-337. <https://doi.org/10.1038/nrc3038>
- Laurent, A., Nicco, C., Chéreau, C., Goulvestre, C., Alexandre, J., Alves, A., Lévy, E., Goldwasser, F., Panis, Y., Soubrane, O., Weill, B. y Batteux, F. (2005). Controlling tumor growth by modulating endogenous production of reactive oxygen species. *Cancer Research*, 65(3), 948-956. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.948.65.3>
- Mann, M. y Jensen, O. N. (2003). Proteomic analysis of post-translational modifications. *Nature Biotechnology*, 21(3), 255-261. <https://doi.org/10.1038/nbto303-255>
- National Cancer Institute (17 de septiembre de 2007). *What Is Cancer?* National Cancer Institute at the National Institutes of Health. <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. y Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>