

QUIMIOTERAPIA

000012

ANTINEOPLASICA II

BASES BIOQUIMICAS

*El problema fundamental del
cáncer es la célula cancerosa:
Busch (1970)*

RICARDO YÁÑEZ AVILA *
J. GUILLERMO ORDORICA VARGAS *

La terapia racional del cáncer sólo se logrará cuando se conozcan las características bioquímicas de las células neoplásicas.

Actualmente la mayor parte de los fármacos que se emplean en la quimioterapia antineoplásica se caracterizan por su elevada citotoxicidad e inespecificidad, por lo que afectan igualmente a las células neoplásicas y a las normales. La eficacia terapéutica de estos fármacos está basada en la mayor sensibilidad de las células neoplásicas debido a su elevada actividad metabólica y rápida reproducción. Sin embargo, existen normalmente en los organismos ciertos tipos de células que tienen un crecimiento y reproducción tan rápidos e inclusive más rápidos que los de las células neoplásicas, tales como las células de la médula ósea: leucocitos, linfocitos, eritrocitos, plaquetas; además, se afectan células de la mucosa gastrointestinal, folículos pilosos, timocitos, y células germinales femeninas y masculinas. Por lo anterior actualmente cualquier tratamiento farmacológico antineoplásico se acompaña de una serie de síntomas secundarios realmente molestos y en ocasiones fatales para el paciente como son: disminución de las defensas inmunitarias, aumento del tiempo de coagulación, hemorragias, vómitos, diarreas, ulceración de mucosas, calvicie, esterilidad, abortos, malformaciones fetales, trastornos menstruales, anorexia, debilidad general, trastornos emocionales, etc.

Por tales razones se tiende a desarrollar una quimioterapia antineoplásica más racional basada en el aprovechamiento de las diferencias bioquímicas

que existen entre la célula normal y la neoplásica para diseñar fármacos más selectivos y lograr el objetivo primordial de la quimioterapia, que es el empleo de fármacos capaces de destruir o inhibir las células cancerosas sin afectar a las normales.

La célula cancerosa presenta una serie de características que la distinguen de la normal, las más importantes son su elevada capacidad de división no sujeta a los mecanismos normales de regulación y la capacidad de invadir tejidos sanos. Las características anormales se transmiten a sus células hijas, por lo que se considera que el problema del cáncer es una alteración genética que ocasiona a su vez una serie de trastornos bioquímicos que en ocasiones se manifiestan como anormalidades morfológicas.

Desde el punto de vista morfológico se han realizado muchos esfuerzos para tratar de definir en forma específica las características distintivas de las células neoplásicas. Aparentemente, mientras mayor sea la malignidad del tumor y mayor su velocidad de crecimiento, mayor será la magnitud de los cambios morfológicos. (Oberling y Bernhard, 1961; Wallach, 1969; Weber y Lea, 1967). Las principales anormalidades morfológicas, muchas de ellas apreciables en la microfotografía que aparece en la figura 1, son: núcleo generalmente irregular y de mayor tamaño, aunque no se puede considerar una relación directa entre la malignidad de la neoplasia y la hipertrofia nuclear, ya que en ciertas neoplasias aparecen patrones nucleares característicos; se observa incremento en el contenido de DNA nuclear, aunque no constante. Desde 1936 (McCarty, 1936, 1937) se ha dicho que la morfología del nucleolo es aberrante en las células neoplásicas,

* Becario de la COFAA del I.P.N.
Departamento de Farmacología. Sección de Graduados de la Escuela Superior de Medicina del I.P.N. México (17), D. F.

a tal grado que algunos autores (Busch, 1970) consideran que la única característica constante en las células neoplásicas es el poseer un nucleolo con una morfología y función aberrantes. Se observa pleomorfismo y un marcado incremento del tamaño. En la membrana nuclear hay profundas invaginaciones; hay también irregularidades importantes en el número y forma de los cromosomas, las células neoplásicas generalmente son heteroploides. En fin, se encuentran alteraciones mitóticas, aparentemente la metafase es más prolongada en las células neoplásicas que en las normales. Sin embargo, no se puede aún decidir si estos cambios son la causa o la consecuencia de la malignidad.

Las alteraciones morfológicas en el citoplasma son menos aparentes y más inconstantes; así, tenemos que el número de mitocondrias varía grandemente desde una extrema abundancia hasta la carencia total. Sin embargo, generalmente las células cancerosas tienden a presentar mitocondrias escasas, pequeñas y densas, en ocasiones con degeneraciones morfológicas en forma de "T".

Se observa generalmente marcada basofilia en el citoplasma debido a la presencia de gránulos de RNA dispersos en él, fenómeno constante en todas las células cancerosas. El aparato de Golgi puede aparecer hipertrófico o hipotrófico según el tipo de célula neoplásica.

En el citoplasma de las células neoplásicas se encuentran inclusiones de origen variable que pueden deberse a procesos degenerativos, a organelas con parcial actividad funcional o partículas virales en ciertos tumores. Aparentemente la membrana celular y el citosol no presentan alteraciones visibles al microscopio electrónico.

Es indudable que el conocimiento de las alteraciones morfológicas en las células neoplásicas es de gran importancia ya que en ocasiones estos signos pueden ser suficientes para efectuar diagnóstico oportuno de la enfermedad y aplicar tratamiento terapéutico con más probabilidad de éxito. Sin embargo, las alteraciones morfológicas que se presentan en una célula o en un organismo son el resultado de una serie de trastornos funcionales debidos casi siempre a desequilibrio enzimático, puesto que toda alteración morfológica es resultado de una lesión bioquímica (Valdecasas, 1970). Si aceptamos esto en cualquier estado patológico, se comprende que un tratamiento terapéutico tenga mayor éxito si se aplica antes de que se presenten alteraciones morfológicas, las que casi siempre son irreversibles; para ello es necesario conocer las alteraciones bioquímicas previas a las alteraciones morfológicas.

Desde hace tiempo varios investigadores han tratado de encontrar las características bioquímicas diferenciales entre células neoplásicas y normales. Quizá una de las primeras características bioquími-

cas de los tumores fue observada por Warburg en 1926, en relación a que estos tejidos se caracterizan por poseer actividad glicolítica anaeróbica muy elevada. Posteriormente Aisenberg en 1961 confirmó esta observación al comprobar que las células neoplásicas forman cantidades apreciables de ácido láctico, mientras que la mayor parte de los tejidos normales no lo hacen a excepción de la retina, el músculo, la mucosa del yeyuno, la médula renal y el tejido mieloide (Carvajal, 1965). Como consecuencia de esto, una característica enzimática de las células neoplásicas será el poseer elevada actividad de deshidrogenasa láctica (Rees y Huggins, 1960).

Se han reportado cambios importantes en los patrones enzimáticos, especialmente en lo relativo a isoenzimas (Weinhouse, 1973). Aparentemente durante el proceso de desdiferenciación que acontece en las células neoplásicas es mayor la probabilidad de que cambien los patrones isoenzimáticos. El hecho de que las células tumorales sean capaces de proliferar indica que las isoenzimas son isodinámicas en relación a las de las células normales; es decir, que muy probablemente los sitios activos de las enzimas de las células neoplásicas son iguales a los de las células normales. Sin embargo, inmunológicamente se ha comprobado que las isoenzimas son diferentes. Entonces ¿cómo pueden ser diferentes inmunológicamente y presentar la misma actividad enzimática?; la única respuesta lógica es que las diferencias se produzcan en la superficie de la enzima y que no involucren al sitio activo. Si esto es así, existe la posibilidad de obtener fármacos que actúen selectivamente sobre determinadas isoenzimas, sobre todo cuando estos agentes se unen a superficies enzimáticas cercanas al sitio activo. Este tipo de sustancias se denominan antimetabolitos exoalquilantes dirigidos contra el sitio activo (Baker, 1967).

Uno de los autores que más se ha distinguido por resaltar las diferencias bioquímicas que existen entre las células neoplásicas y las normales es Weber (1976), quien descubrió que la célula neoplásica presenta una serie ordenada de alteraciones bioquímicas, que permite a la célula cancerosa sobrevivir a pesar de su aparente anarquía.

Las alteraciones bioquímicas se deben a una reprogramación en la expresión genética, que se manifiesta en la concentración, actividad y patrón isoenzimático, de ciertas enzimas que se han denominado enzimas clave. Es importante recalcar que sólo algunas enzimas se modifican durante el proceso neoplásico, pero en éstas se ha demostrado experimentalmente que su concentración, actividad y patrón isoenzimático están íntimamente ligados con los procesos neoplásicos, tanto en la etapa de transformación como en la de progresión.

Las enzimas cuya conducta no está relacionada con los procesos neoplásicos son aquellas que se encuentran presentes generalmente en exceso y catalizan reacciones reversibles.

Las enzimas clave, o sea aquellas que están ligadas a los estados neoplásicos, catalizan procesos tanto sintéticos como degradativos, en los diferentes procesos metabólicos que realiza la célula.

Se han demostrado desequilibrios bioquímicos en las siguientes áreas metabólicas:

Metabolismo de glúcidos: se afectan los procesos de gluconeogénesis, glicolisis y ciclo de las pentosas.

Metabolismo de ácidos nucleicos: están alterados los procesos de síntesis, degradación y utilización del IMP, las vías biosintéticas "de novo" y de rescate de las bases pirimídicas, la síntesis y degradación del AMPc en la membrana.

Metabolismo de proteínas y aminoácidos: está alterada la síntesis de poliaminas, la utilización de ornitina y el ciclo de la urea.

La posición de la enzima clave en los procesos metabólicos es muy variable: puede ser la primera de una secuencia metabólica como sucede con la piruvato-carboxilasa, o la timidin-cinasa; puede ser la última como la DNA-polimerasa y la glucosa-6-fosfatasa; pueden ser la vía metabólica "per se" como sucede con la adenilciclaza; puede catalizar en ambos sentidos en un proceso reversible como sucede con la timidin-cinasa y la dihidrotimina deshidrogenasa o pueden ser enzimas que catalizan procesos unidireccionales en equilibrio por otros procesos

unidireccionales como la fosfofructocinasa y la difosfofructosa-fosfatasa.

Las propiedades de las enzimas clave desde el punto de vista de su capacidad para regular un determinado proceso metabólico son también muy variadas. Algunas de ellas presentan una baja actividad en la vía metabólica como sucede con la piruvato carboxilasa, o la DNA-polimerasa. En ocasiones la actividad de la enzima clave es limitante del proceso metabólico como sucede con la fosfoenolpiruvato-carboxinasa y la ribonucleótido-reductasa. Varias enzimas clave son reguladas por procesos de retroalimentación, como la timidin-cinasa y la fosforibosil-pirofosfato-glutamina-amidotransferasa; otras presentan varios mecanismos de regulación, como la piruvato-cinasa y la ribonucleótido-reductasa, otras más presentan propiedades alostéricas como la aspartato-transcarbamilasa, y en esa forma se regula su actividad. Existen enzimas oligoméricas cuya actividad depende del grado de polimerización, como las fosforilasas hepática y muscular. Varias enzimas clave se caracterizan por presentar isoenzimas, como la glucocinasa y la piruvato-cinasa, en las cuales los cambios de actividad se reflejan por cambios en el patrón isoenzimático.

Las alteraciones metabólicas que se presentan en una célula neoplásica, se deben tanto a la disminución como al incremento en la concentración o en la actividad de determinadas enzimas. Weber (1973, 1974 y 1975) ha identificado las enzimas clave responsables de las alteraciones bioquímicas ordenadas en el caso de hepatomas y las ha clasificado en base al área metabólica en que participan, considerando además si la función está disminuida o incrementada. Los resultados de estos importantes estudios se resumen en la siguiente tabla.

ALTERACIONES ENZIMATICAS PRESENTES EN LAS CELULAS NEOPLASICAS DE HEPATOMAS

Area metabólica	Vía metabólica	Enzimas con actividad aumentada	Enzimas con actividad disminuida
Metabolismo de glúcidos	Glicolisis	Hexocinasa fosfofructocinasa piruvato-cinasa	
	Ciclo de las pentosas	Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, transaldolasa	
	Gluconeogénesis		Glucosa-6-fosfatasa difosfofructosa-fosfatasa piruvato-carboxilasa
Metabolismo de proteínas	Síntesis de poliaminas	Ornitina-descarboxilasa	Ornitina-carbamiltransferasa
Metabolismo de ácidos nucleicos	Biosíntesis, degradación y utilización de bases pirimídicas	Ribonucleótido-reductasa d-citidin monofosfato-desaminasa d-timidin monofosfato-sintetasa d-timidin monofosfato-cinasa DNA-polimerasa Aspártico-transcarbamilasa AMPc fosfodiesterasa Glutamina-PRPP amidotransferasa IMP deshidrogenasa Adenil-succinato sintetasa Adenil-succinasa UDP-cinasa	Xantina-oxidasa Uricasa Desoxirribotimidin-fosforilasa Dihidrotimina deshidrogenasa Dihidrouacilo deshidrogenasa

Las alteraciones bioquímicas que se presentan en la célula cancerosa, pueden ser de 3 clases:

Clase 1. Son discriminantes relacionados con la *progresión*; actividades que se correlacionan con la malignidad; indican la reprogramación de la expresión genética ligada a los diferentes grados de expresión de la transformación neoplásica.

Clase 2. Están relacionadas con la *transformación*; actividades aumentadas o disminuidas en todos los tumores. Indican la reprogramación de la expresión genética que se liga con la transformación maligna *per se*.

Clase 3. Son alteraciones coincidentales, o sea, actividades no relacionadas con la velocidad de crecimiento, ni conectadas con la transformación y progresión malignas.

En base a lo anterior consideramos que existen suficientes conocimientos que permiten correlacionar las alteraciones bioquímicas con los estados de transformación y progresión malignas de las células neoplásicas. El hecho de que se hayan demostrado enzimas clave responsables de alteraciones metabólicas específicas, abre nuevas posibilidades en la quimioterapia antineoplásica. Probablemente la inhibición selectiva de algunas de estas enzimas clave llegue a

proporcionar la selectividad necesaria para que estos métodos sean más eficaces y menos agresivos.

BIBLIOGRAFIA

1. AISENBERG, A. C. *The Glycolysis and Respiration of Tumors*. Ed. Academic Press, Nueva York (1961).
2. BUSCH, H. y SMETANA K. *The Nucleolus*. Academic Press, Nueva York (1970).
3. BUSCH, H. *The Molecular Biology of Cancer*. Ed. Academic Press, Nueva York (1974).
4. MACCARTY, W. C. *Amer. J. Cancer*, 26, 529-532 (1936).
5. MACCARTY, W. C. *Amer. J. Cancer*, 31, 104-106 (1937).
6. OBERLING, C. y BERNHARD, W. en *The Cell: Biochemistry, Physiology, Morphology*. (Editores. J. Brachet y A. E. Mirsky), Vol. V, pág. 405-106. Academic Press, Nueva York (1967).
7. REES, E. D. y CH. HUGGINS. *Cancer Research*, 20, 963-971 (1960).
8. SCHULTZ, J. y F. AHMAD. *Cancer Enzymology*. Ed. Academic Press, Nueva York (1976).
9. VALDECASAS, F. G. y cols. *Introducción al estudio de la Enzimoterapia*. Ed. Paz Montalvo, Madrid, España (1970).
10. WALLACH, D. F., H. N. ENG. *J. Med.* 280, págs. 761-767 (1969).
11. WARBURG, O., K. DOSENER y E. NEGELEIN. *Biochem. Z.* 152, 309 (1924) citado por AISENBERG, A. C. en *The Glycolysis and Respiration of Tumors*. Ed. Academic Press, Nueva York (1961).
12. WEBER, G. y LEA, M. A. en *Methods in Cancer Research*. (Ed. H. Busch). Vol. II, págs. 524-578. Academic Press, Nueva York (1967).
13. WEBER, G. *Advan. Enzyme Regulat.* 11, 79 (1973).
14. WEBER, G., TREVISANI A. y SRIVASTANA. *Advan. Enzyme Regulat.* 12, 11 (1974).
15. WEBER, G. en *Mechanism of Action and Regulation of Enzymes*. Proc. Ninth Febs Meeting, 237 (1975).