

Nuevo laboratorio estudia metabolismo
mitocondrial regulado por calcio en modelos de cáncer



Los miembros del equipo del laboratorio de Metabolismo Celular y Bioenergética, de izquierda a derecha: Doctores Carla Basualto y Julio César Cárdenas junto a Natalia Smith, Pablo Cruz, Melany Ríos y el doctor Fabián Jaña

Se trata del laboratorio de Metabolismo Celular y Bioenergética del Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo del ICBM, encabezado por el doctor J. César Cárdenas, en el cual junto a sus tesisistas buscan las bases moleculares de lo que podrían ser nuevos blancos terapéuticos, avances que han sido posibles gracias al moderno equipamiento adquirido mediante el apoyo de Fondecip.

Así lo explica el doctor Fabián Jaña, investigador postdoctoral de la nueva unidad, quien señala que en base a la línea científica dada a conocer por el doctor Cárdenas mediante una publicación en Revista Cell -describiendo que el metabolismo mitocondrial es regulado por el calcio constitutivo que sale del receptor de Inositol trifosfato, IP3 (ver en este vínculo: [http://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(10\)00629-X](http://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(10)00629-X)

)- el equipo ha desarrollado una serie de proyectos cuyo denominador común es el calcio como regulador esencial del metabolismo de las células de cáncer.

"Existen varias enfermedades en las cuales se observan alteraciones en la función mitocondrial, que incluyen el cáncer, diabetes, patologías cardiovasculares, neurodegenerativas y otras más. Dado esto, creemos que el calcio juega un rol fundamental en la regulación de ese proceso, por lo que estamos estudiando su modulación desde diferentes

perspectivas", añade.

De esta forma, agrega que su proyecto -que cuenta con financiamiento de Fondecyt de Postdoctorado- aborda el mecanismo aeróbico de Complejo I, proteínas que forman parte de la cadena transportadora de electrones al interior de la célula. "El metabolismo aeróbico implica la participación de cinco complejos proteicos que están en la mitocondria. El Complejo I agrupa más o menos a 40 proteínas, dependiendo de la especie, que están inmersas en la membrana interna mitocondrial, y es el primer paso en el cual ocurre el transporte de electrones en la mitocondria, y mi investigación apunta a conocer cómo su actividad puede regular la homeostasis de calcio y, de esta forma, el destino de la célula".

De hecho, ya que Complejo I tiene muchas subunidades, hay muchas partes que pueden ser susceptibles de modificación. "Gracias al potencial de transmembrana mitocondrial generado por el Complejo I y otros, el calcio puede entrar a la mitocondria por una diferencia de carga eléctrica, puesto que su carga es positiva y la del interior de la mitocondria es negativa. Si es que al intervenir molecular o farmacológicamente no se produce esa actividad, entonces el calcio no va a poder entrar y el metabolismo se va a desregular".

¿Qué pasa cuando el metabolismo mitocondrial está desregulado; cómo se puede producir esta desregulación en las células de cáncer?

Aún no está claro, las evidencias son contradictorias. Mientras en algunos tipos de cáncer la actividad desde el Complejo I al Complejo IV está disminuida, en otros está aumentada. Nosotros proponemos que al afectar la actividad de Complejo I, de forma molecular o farmacológica, menos calcio entrará a la mitocondria, afectando la generación de energía y de moléculas esenciales para la construcción de nuevas células, lo que llevará a las tumorales a morir, mientras que las normales sobrevivirán mediante el proceso de autofagia, mediante el cual la célula recicla parte de sus estructuras y logra superar el estrés.

Posibles intervenciones

La regulación metabólica mediante calcio abre un mundo nuevo de posibles blancos terapéuticos y puede explicar el efecto de drogas ampliamente utilizadas, como la metformina, un conocido, probado y seguro antidiabético: "en los últimos años se ha descrito que es un inhibidor suave del complejo 1, y en mi estudio estoy analizando cómo lo hace y cómo, de esa forma, podría atacar el metabolismo regulado por calcio en la mitocondria. De hecho hay algunas evidencias que muestran que entre los pacientes diabéticos que toman metformina hay menos casos de cáncer que entre quienes no lo hacen".

Por último, el doctor Fabián Jaña añade que estas investigaciones son posibles gracias al nuevo equipamiento con que cuenta el laboratorio adquirido con financiamiento Fondecyt 2013, con el cual se puede medir la tasa metabólica en tiempo real de muchas muestras celulares, producidas ya sea en cultivos de líneas celulares o en biopsias de pacientes, lo cual se asocia a su metabolismo aeróbico. "Entonces este equipo puede medir actividad

mitocondrial que se puede desglosar en varios parámetros diferentes: respiración máxima, respiración basal; además, puede medir el metabolismo anaeróbico, que es la glicólisis, proceso mediante el cual las células producen energía cuando no hay oxígeno". Por ello, finaliza, "en el cáncer el metabolismo anaeróbico o glicolítico está aumentado, por lo que generar una disminución del contenido de calcio en la mitocondria podría afectar tanto el metabolismo aeróbico, que depende de calcio en la mitocondria, o también el anaeróbico, porque el calcio al no estar en la mitocondria genera una serie de eventos que pueden causar muerte celular. Y esa es una línea que también estamos estudiando".

Cecilia Valenzuela León
[acto-Prensa Facultad](#)

[Cont](#)