

Sección: Concientifica

¿Qué tienen en común el cáncer y los bioprocesos?: El efecto Warburg

What does cancer and bioprocesses have in common?: The Warburg effect

Rogelio Diego Gaytán-Castro^{1,3}

Mauricio A. Trujillo-Roldán²

Norma A. Valdez-Cruz^{2*}

¹Departamento de Biología Molecular y Biotecnología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, Ciudad de México, México.

²Centro de Nanociencias y Nanotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México, Km 107 Carretera, Tijuana-Ensenada, 22860, Baja California, México.

³Posgrado en Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Unidad de Posgrado, Edificio D, 1° Piso, Circuito de Posgrados, Ciudad Universitaria, Coyoacán, 04510, Ciudad de México, México.

*Autor para la correspondencia: adri@ens.cnyn.unam.mx

RESUMEN

El cáncer y los bioprocesos parecerían no tener nada en común. Sin embargo, están conectados por un fenómeno metabólico conocido como el efecto Warburg. Cuando las células cancerosas crecen, incluso con suficiente oxígeno, producen ácido láctico, haciendo más ácido a el entorno circundante. De igual forma, durante los bioprocesos para producir biofármacos en cultivos de células animales ocurre el mismo cambio en el metabolismo, produciendo ácido láctico que afecta el crecimiento, la cantidad y la calidad del medicamento. Este efecto fue estudiado por el científico alemán Otto Heinrich Warburg y reportado en 1923, por lo que lleva su nombre.

Palabras clave: Efecto Warburg, ácido láctico, biofármacos.

SUMMARY

Cancer and bioprocesses might seem unrelated. However, they are linked by a metabolic phenomenon known as the Warburg effect. When cancer cells grow, even in the presence of enough oxygen, they produce lactic acid, which makes the surrounding environment more acidic. Similarly, during bioprocesses for producing biopharmaceuticals in animal cell cultures, a similar metabolic shift happens, leading to the buildup of lactic acid that negatively affects both cell growth and the quantity and quality of the final drug. This effect was studied by the German scientist Otto Heinrich Warburg and reported in 1923, which is why it bears his name.

Keywords: Warburg effect, lactic acid, biopharmaceuticals.

¿Quién fue Otto Heinrich Warburg?

Otto Heinrich Warburg nació el 8 de octubre de 1883 en Friburgo [1]. Su padre, Emil Warburg, fue director del Instituto de Física de la Universidad de Berlín, lo que permitió que en su casa desfilaran personalidades como Albert Einstein, Max Planck, Walter Nernst y Jacobus van't Hoff, entre otros. Ellos: premios Nobel de Física en 1921 y 1918, y de Química en 1920 y 1901, respectivamente [1]. El Dr. Otto Warburg inició sus estudios de química en la Universidad de Friburgo en 1901 y finalizó su doctorado en 1906, bajo la dirección de Emil Fischer (Nobel de Química de 1902) [2]. Obtuvo un segundo doctorado en fisiología en 1911, bajo la dirección de Ludolf Krehl, en Heidelberg, donde colaboró con Otto Meyerhof (premio Nobel de Fisiología o Medicina, 1922). En 1913 fue contratado como científico en el Instituto de Biología del Instituto Kaiser Wilhelm [1]. Su investigación se orientó a comprender la energía en las células cancerígenas. En 1923, observó que las células de un tumor acidifican el medio al secretar ácido láctico cuando se alimentan de glucosa.

El premio Nobel

Para 1910 se sabía que la hemoglobina transportaba hierro, y oxígeno en el cuerpo. Mientras tanto, Otto señaló que el hierro también podía encontrarse en las células, ya que es cofactor de la enzima citocromo oxidasa. Esta enzima está relacionada con la cadena de transporte de electrones, lo que les permite a las células obtener energía. Esto sirvió para que le otorgaran el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1931.

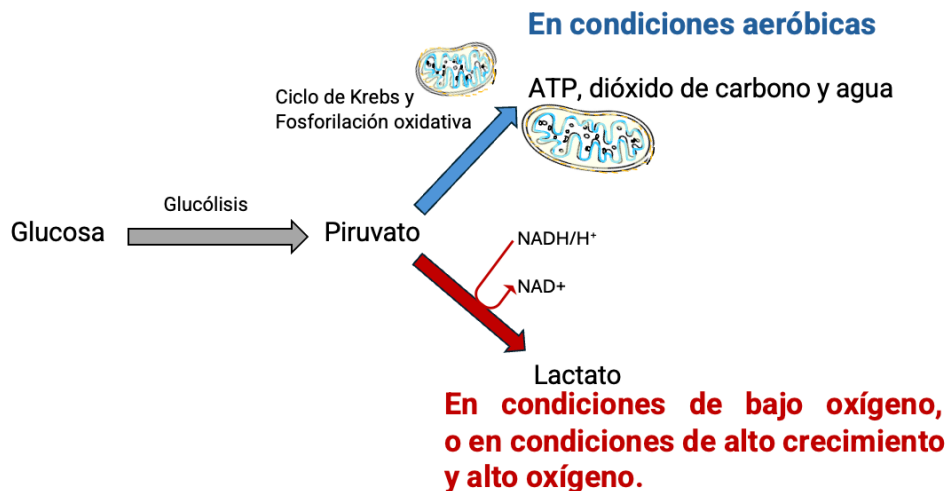


Figura 1. Tipos de metabolismo energético en células animales. En condiciones de suficiente disponibilidad de oxígeno y con mitocondrias funcionales, las células animales obtienen energía principalmente mediante la respiración aerobia, un proceso mitocondrial que integra el ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa, produciendo adenosina trifosfato (ATP), dióxido de carbono y agua (Flecha hacia arriba). En condiciones de baja disponibilidad de oxígeno o cuando la capacidad mitocondrial es limitada, las células animales recurren a reducir el piruvato a lactato y a regenerar nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺), lo que permite la continuidad de la glucólisis en el citosol (Flecha hacia abajo). Este evento puede ocurrir en algunas células con alta velocidad de crecimiento, aun en condiciones aerobias. *Elaboración propia.*

¿Cómo obtienen energía las células de mamífero?

Para crecer y sobrevivir, las células mamíferas necesitan energía y moléculas que son la base de la vida para generar nuevas células, así como para su funcionamiento y reparación. Las células mamíferas, para proliferar, utilizan diversas fuentes de carbono. Particularmente, la glucosa es una fuente de carbono que se procesa mediante la glucólisis, en la que se metaboliza y se obtienen dos moléculas de piruvato y energía. El siguiente paso para la obtención de energía depende de la presencia o ausencia de oxígeno y del crecimiento celular (Figura 1).

La obtención de energía en presencia de oxígeno ocurre en una parte de la célula llamada mitocondria, donde se llevan a cabo rutas metabólicas como el ciclo de Krebs y la fosfori-

Tabla 1. Comparación de mecanismos de obtención de energía en células animales.

Obtención de energía	En presencia de oxígeno	En ausencia de oxígeno	En presencia de oxígeno y alta velocidad de crecimiento (Warburg)
Requerimiento de oxígeno	Lo requiere	No lo requiere	Lo requiere
Complejidad	Conjunto de reacciones	1 reacción que sucede después de la glucólisis	Combina ambos procesos: Conjunto de reacciones y 1 reacción que sucede después de la glucólisis
Eficiencia energética	Produce mayor energía (entre 30 a 32 ATP, por cada glucosa)	Produce menos energía (2 ATP por cada glucosa)	Combina ambos procesos: respiración aeróbica (entre 30 a 32 ATP, por cada glucosa) y fermentación láctica (2 ATP por cada glucosa)
Velocidad	Más lenta (segundos o minutos)	Más rápida (milisegundos o segundos)	Combina ambos procesos: respiración aeróbica (segundos o minutos) y fermentación láctica (milisegundos o segundos)

lación oxidativa, procesos que generan energía y dióxido de carbono (Figura 1). En contraste, cuando el oxígeno es limitado, el piruvato no ingresa a la mitocondria, sino que se transforma en lactato, lo que permite a la célula continuar produciendo energía de manera más limitada (Figura 1 y Tabla 1). La producción de lactato también puede ocurrir en células con alta velocidad de proliferación en condiciones aerobias, donde una fracción significativa del piruvato generado por la glucólisis puede reducirse a lactato, lo que asegura la continuidad de la glucólisis en el citosol. Cabe señalar que cada mecanismo es diferente (Tabla 1).

¿Qué es el efecto Warburg?

Al comparar células provenientes de tejido canceroso con células de uno sano, Warburg se dio cuenta de que las primeras producían mucho más ácido láctico que las sanas, lo que acidificaba el medio de cultivo [1]. Sin embargo, en ocasiones, aunque ocurra la respiración aerobia (Figura 1, arriba), con suficiente oxígeno las células no deberían producir lactato, sino dióxido de carbono, pero lo hacen, lo que

nos lleva a preguntarnos ¿qué está pasando? La explicación radica en la alta disponibilidad de glucosa, que aumenta la velocidad de crecimiento, pero también provoca que la glucosa se transforme constantemente en piruvato y se acumule, pues no puede transformarse rápidamente en ATP, dióxido de carbono y agua. En respuesta, la célula altera parcialmente el metabolismo para producir ácido láctico a partir del piruvato acumulado y lo secreta (Figura 2B), combinando ambas formas de obtención de energía. El ácido láctico no se desperdicia, pues una vez agotada la glucosa, puede reutilizarse como fuente de energía. Es importante mencionar que, si las células no crecen rápidamente, no se observa el efecto Warburg durante la respiración aerobia (Figura 2A).

Cáncer

Las células cancerosas son diferentes de las células sanas, ya que poseen mecanismos para escapar del sistema inmune, proliferar y aumentar su crecimiento [4]. El rápido crecimiento de estas células cancerosas resulta en una sobreproducción de ácido láctico en condiciones

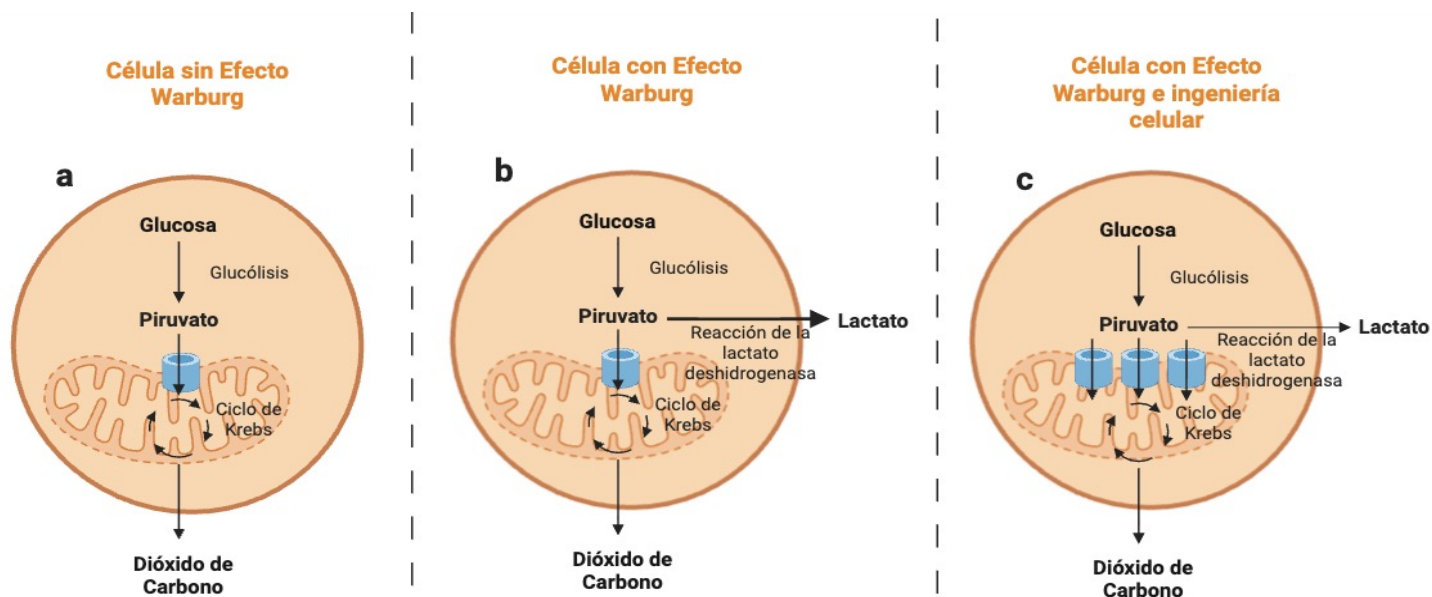


Figura 2. Diferentes estados de respiración en células de mamífero. a) Célula sin efecto Warburg donde se realiza respiración aerobia, los principales productos son: energía química (ATP), dióxido de carbono y precursores de biomasa. b) Estado de rápido crecimiento con efecto Warburg: a pesar de que la célula cuente con oxígeno y su mitocondria sana, se empieza a sobreproducir lactato mediante la enzima lactato deshidrogenasa, que puede consumirse una vez que la glucosa se ha terminado. c) Soluciones de ingeniería metabólica al efecto Warburg. Una solución propuesta para disminuir el efecto Warburg en los bioprocesos consiste en aumentar el flujo de piruvato hacia la mitocondria, incrementando la expresión del transportador de piruvato (en azul) [3], lo que disminuye la acumulación de lactato. Elaboración propia.

de suficiente oxígeno (efecto Warburg). Algunas hipótesis sobre por qué las células cancerosas presentan el efecto Warburg son: obtener energía de forma rápida, disponer de mayor cantidad de nutrientes, competir por los nutrientes de las células sanas y alterar la comunicación entre las células [4]. Sin embargo, aún se discute la importancia de cada una.

Efecto Warburg en células no cancerosas

El Dr. Warburg pensaba que la acumulación de lactato solo ocurría en células cancerosas, pero hoy sabemos que también ocurre en células no cancerosas, lo que es un rasgo de células que crecen rápidamente [5]. Algunos ejemplos de células no cancerosas que presentan el efecto Warburg son células del sistema inmune activadas, las que ayudan a la formación de vasos sanguíneos [5] y líneas inmortalizadas (como las de ovario de hámster chino CHO), en

las que se producen algunos biofármacos contra el cáncer, como los anticuerpos monoclonales. Un fenómeno similar al efecto Warburg ocurre en células no mamíferas que crecen rápidamente, como las bacterias, que pueden acumular acetato, formato o lactato, o las levaduras, que pueden acumular etanol, sin secretar lactato [5].

Bioprocesos

El efecto Warburg en la producción de biofármacos en cultivos de células CHO provoca la acidificación del medio de cultivo en biorreactores, lo que estresa a las células y, por tanto, disminuye su productividad. Hay dos estrategias para evitar que esto suceda [6] que no son excluyentes:

1. Ingeniería de Procesos: Esta estrategia evita el crecimiento acelerado (disminuyendo la velocidad de crecimiento), lo que reduce el efecto Warburg. Esto se logra controlando

la cantidad de glucosa que se agrega lentamente al biorreactor (conocido como lote alimentado), limitando los nutrientes y, por tanto, las células crecerán a la velocidad deseada. Otra opción es retirar el medio de cultivo (sin células) y, al mismo tiempo, agregar glucosa (conocida como cultivo en perfusión). Aunque esta idea pueda sonar contraintuitiva, es una forma efectiva de controlar la concentración de glucosa en el reactor y evitar el crecimiento acelerado. También se puede lograr mediante la sustitución de la glucosa por otras formas de carbono, como la manosa, lo que puede disminuir la producción de lactato.

2. Ingeniería celular: Esta estrategia requiere modificar, mediante ingeniería genética, eliminando o ralentizando reacciones involucradas en alguna vía saturada o que desvíen el flujo metabólico hacia otros metabolitos. En el caso del efecto Warburg, una estrategia podría consistir en enlentecer el proceso mediante la modulación de la glucólisis. Esta estrategia podría disminuir la sobreproducción de ácido láctico, pero podría afectar negativamente la velocidad de crecimiento y la producción de biofármacos.

Se han seguido diversas estrategias para mitigar las consecuencias negativas del efecto Warburg. Por ejemplo, en 2020 se reportó la modificación genética de células CHO para que produjeran más acarreador mitocondrial de piruvato (Figura 2C), lo que disminuyó la acumulación de piruvato y la formación de lactato sin afectar el crecimiento celular, y aumentó la concentración del producto final [3].

Conclusiones

Comprender el efecto Warburg ha sido esencial para profundizar en los mecanismos del cáncer y avanzar en su tratamiento. Interesantemente, su estudio también ha permitido mejorar los procesos biotecnológicos, que requieren cultivos celulares para la producción de biofár-

macos. Esto está impulsando el desarrollo de estrategias innovadoras basadas en ingeniería genética y de procesos, para mitigar sus efectos y mejorar la producción y calidad de los productos biotecnológicos.

Glosario

Células recombinantes: son células que tienen la capacidad de producir una proteína que originalmente se producía en otra especie.

Biofármaco: en este texto nos referimos a medicamentos que consisten en una proteína recombinante. Aunque también existen ácidos nucleicos y productos para terapia celular [7].

Bioproceso: proceso que usa componentes o la totalidad de la célula para obtener bienes o servicios.

Metabolismo: conjunto de reacciones que permiten a una célula obtener energía y componentes necesarios para su funcionamiento.

Ciclo de Krebs: parte de la respiración aerobia que tiene como producto final dióxido de carbono y energía química.

Cadena respiratoria: parte de la respiración aerobia en la que el oxígeno es convertido a agua y hay transformación de moléculas altas en energía química.

Citocromo oxidasa: enzima que es parte de la cadena respiratoria y contiene hierro.

Lactato deshidrogenasa: enzima que cataliza la conversión de piruvato en lactato, acoplada a la oxidación de NADH a NAD⁺.

NAD⁺: nicotinamida adenina dinucleótido, es una coenzima redox que actúa como aceptor de electrones en reacciones metabólicas.

NADH⁺: es la forma reducida del NAD⁺ y funciona como donador de electrones.

Referencias

- [1] Otto, A.M. Warburg effect(s)—a biographical sketch of Otto Warburg and his impacts on tumor metabolism. *Cancer Metab* 4, 5 (2016). <https://doi.org/10.1186/s40170-016-0145-9>
- [2] Krebs, H. A., (1972). Otto Heinrich Warburg, 1883-1970. *Biogr. Mem. Fell. R. Soc.* 1 November 1972; (18): 628–699. <https://doi.org/10.1098/rsbm.1972.0023>
- [3] Bulté, D. B., Palomares, L. A., Parra, C. G., Martínez, J. A., Contreras, M. A., Noriega, L. G., & Ramírez, O. T. (2020). Overexpression of the mitochondrial pyruvate carrier reduces lactate production and increases recombinant protein productivity in CHO cells. *Biotechnology and Bioengineering*, 117(9), 2633-2647. <https://doi.org/10.1002/bit.27439>
- [4] Liberti, M. V., & Locasale, J. W. (2016). The Warburg effect: how does it benefit cancer cells?. *Trends in biochemical sciences*, 41(3), 211-218. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.12.001>
- [5] Abdel-Haleem, A. M., Lewis, N. E., Jamshidi, N., Mineta, K., Gao, X., & Gojobori, T. (2017). The emerging facets of non-cancerous Warburg effect. *Frontiers in endocrinology*, 8, 279. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00279>
- [6] Torres, M., Altamirano, C., & Dickson, A. J. (2018). Process and metabolic engineering perspectives of lactate production in mammalian cell cultures. *Current opinion in chemical engineering*, 22, 184-190. <https://doi.org/10.1016/j.coche.2018.10.004>
- [7] Walsh, G., & Walsh, E. (2022). Biopharmaceutical benchmarks 2022. *Nature Biotechnology*, 40(12), 1722-1760. <https://doi.org/10.1038/s41587-022-01582-x>