

CARTES AL DIRECTOR

CAMBIOS EN LA COMPOSICION DE LOS LIPIDOS DE MEMBRANA EN LAS CELULAS NEOPLASICAS

La proliferación incontrolada de las células tumorales, así como su capacidad para diseminarse y establecer metástasis, obedece a las peculiares características de su cubierta celular. A partir del descubrimiento de los oncogenes y del establecimiento de su papel en el control de la síntesis de diversas proteínquinasas, se ha especulado acerca de la posibilidad de que la alteración del fenotipo de la célula neoplásica sea el resultado de la fosforilación de determinadas proteínas de la superficie celular.

Los lípidos, constituyentes fundamentales y mayoritarios de la membrana celular, deben estar implicados, directa o indirectamente, en el proceso neoplásico. No obstante, este tipo de compuestos han recibido, hasta ahora, mucha menos atención que las proteínas y los ácidos nucleicos debido, en parte, a la falta de métodos analíticos adecuados para la separación, identificación y valoración de los distintos constituyentes. Con el desarrollo de nuevas técnicas, especialmente de tipo cromatográfico, dotadas de gran sensibilidad y especificidad, ha cobrado nuevo ímpetu el estudio de los lípidos de las células neoplásicas.

Nosotros estamos estudiando la composición de los lípidos presentes en diversos tipos de células tumorales, en comparación con la que presentan las células normales del mismo tejido, en pacientes afectas de neoplasias del aparato genital. Las muestras se obtienen en el transcurso de intervenciones quirúrgicas a las que deben ser sometidas, como tratamiento, distintas pacientes (Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico y Provincial, Prof. X. Iglesias). En cada caso, se analizan dos fragmentos: uno correspondiente a la zona del tumor y

otro que corresponde a una zona de tejido normal. Cada uno de los fragmentos es homogeneizado con diez volúmenes de 2-propanol, a fin de extraer los componentes lipídicos presentes en las distintas estructuras.

Por medio de cromatografía en capa fina, se separan los componentes lipídicos en distintos grupos o clases: ésteres de colesterol, triacilgliceroles, diacilgliceroles, monoacilgliceroles, colesterol, ácidos grasos, cardiolipina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, fosfatidilserina, fosfatidilcolina, esfingomielina y lisofosfatidilcolina. Las diversas fracciones separadas son detectadas y evaluadas después de su transformación en derivados fluorescentes por medio de tratamiento térmico en presencia de sales de aluminio (Segura y Navarro, J. Chromatogr., 217, 319 (1981)).

Los ácidos grasos presentes en cada una de las fracciones obtenidas por cromatografía en capa fina son analizados por cromatografía en fase gaseosa, después de su correspondiente transformación en ésteres metílicos (Segura, *Advances in Chromatography*, 1987).

En el limitado número de casos estudiados hasta el momento, las células neoplásicas muestran una mayor proporción de fosfatidiletanolamina y de fosfatidilserina que las células normales. En algunos casos se observa, además, la presencia de una notable proporción de ésteres de colesterol y de triacilgliceroles, compuestos que se hallan en proporciones mínimas en las células normales (Figura 1).

El análisis de los ácidos grasos presentes en las distintas fracciones lipídicas demuestra también la existencia de importantes di-

ferencias entre las células normales y las tumorales. En la tabla I se indica la proporción de ácidos grasos presentes en las moléculas de fosfatidilcolina obtenidas de un tumor uterino (T) y de células de miometrio normal de la misma paciente (N); en la tabla II se indica la composición en ácidos grasos correspondiente a las moléculas de fosfatidiletanolamina de los mismos tipos celulares.

Puede comprobarse que, en diversas fracciones lipídicas, las células tumorales presentan una proporción notablemente superior de ácidos grasos saturados. En el caso de la fosfatidilcolina, destaca la elevada proporción de ácido palmítico y la notable reducción de los ácidos oleico y linoleico de las células tumorales. En el caso de la fosfatidiletanolamina, lo más destacable es el enorme incremento en la proporción de ácido esteárico, con una marcada reducción en la del ácido araquidónico y una discreta disminución en la de los ácidos oleico y linoleico.

Como es sabido, las membranas celulares están constituidas por una doble capa lipídica, integrada por fosfolípidos, colesterol y, en menor proporción, glicolípidos, en la que están ancladas las distintas proteínas de la cubierta celular. Los lípidos determinan el grado de fluidez y la carga eléctrica de la interfase así como el entorno fisicoquímico en el que se mueven y actúan las distintas proteínas.

La constitución de cada fosfolípido confiere a la molécula características fisicoquímicas peculiares y determina su particular significado y papel biológico. El espacio ocupado por la parte alifática de los ácidos grasos condiciona, en gran manera, la forma en que se empaquetan e interaccionan los distintos constituyentes de la membrana. Las características de la cadena alifática determinan el punto de fusión, la estructura y estabilidad de la bicapa, la naturaleza y el comportamiento de los componentes de la cubierta celular, así como la actividad de la mayor parte de los sistemas enzimáticos.

Las moléculas de fosfatidilcolina que contienen ácidos grasos saturados constituyen estructuras de elevada densidad, muy rígidas, en las que cada molécula ocupa una superficie o sección transversal comprendi-

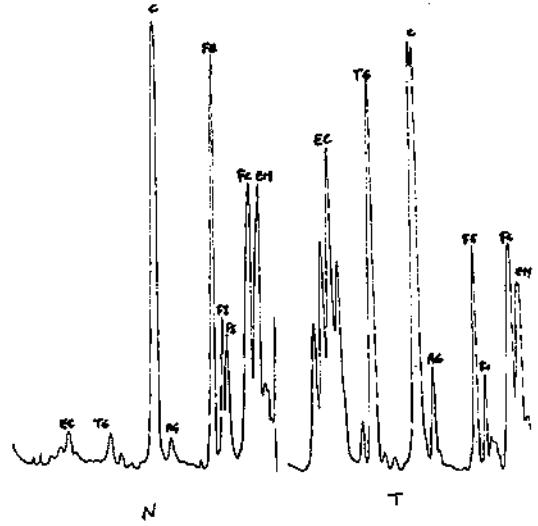


Figura 1. Registro de la fluorescencia emitida por las distintas fracciones lipídicas, separadas por cromatografía en capa fina, presentes en una muestra de tejido normal (N) y en una formación tumoral (T).

Excitación=365 mm. Emisión=420 mm.
 EC=Esteres de colesterol
 TC=Triacilgliceroles
 C=Colesterol Ag=Acidos grasos
 FE=Fosfatidiletanolamina
 FI=Fosfatidilinositol FS=Fosfatidilserina
 FC=Fosfatidilcolina EM=Esfingomieline

da entre los 37 y los 50 Å², como corresponde a una estructura constituida por dos cadenas alifáticas, saturadas, contiguas. La sustitución de una de estas cadenas, o de ambas, por otras de carácter insaturado da lugar a una expansión o aumento de superficie en la sección correspondiente y, al mismo tiempo, a un incremento en la permeabilidad de la membrana.

La sensibilidad de la célula neoplásica al efecto citotóxico de los linfocitos T depende, fundamentalmente, de su capacidad para mantener la selectividad de la membrana. Determinado tipo de células neoplásicas pueden interaccionar con los anticuerpos y fijar el sistema del complemento, sin ser destruidas. En estas circunstancias, las células neoplásicas muestran una intensa actividad biosintética, fundamentalmente de lípidos, destinada a sustituir los complejos lipoproteicos perdidos como conse-

TABLA I

COMPOSICION EN ACIDOS GRASOS DE LA FOSFATIDILCOLINA DE LAS CELULAS NORMALES Y DE LAS PROCEDENTES DE UN TUMOR

Acido graso	(Miometrio=N Tumor uterino=T)	
	N (%)	T (%)
14:0	0.96	0.93
14:1	—	0.37
16:0	24.47	33.90
16:1	—	—
18:0	14.12	11.49
18:1	23.02	15.52
18:2	19.01	9.47
20:3	2.74	1.45
20:4	15.68	12.78

cuencia de su interacción con los sistemas defensivos; esta intensa actividad metabólica permite a la célula responder al ataque del sistema inmunitario, reparando el daño infringido por los elementos citotóxicos.

Por otra parte, la composición química y/o las características fisicoquímicas de la célula pueden condicionar la susceptibilidad frente al ataque inmunitario al determinar la eficacia de la interacción entre la superficie de la célula tumoral y la del agente defensor. Schlager, Ohanian y cols. (J. Immunol., 120, 895, 1644 (1978); Lipids) han demostrado que el metabolismo lipídico celular, el contenido y composición de los lípidos y las propiedades fisicoquímicas de la célula, dependientes de la naturaleza de este tipo de compuestos, desempeñan un papel esencial en los procesos que determinan la interacción entre los agentes del sistema defensivo y las células tumorales. Así, las células del mastocitoma de ratón (P 815) trata-

das con Mitomicina C se tornan más susceptibles al efecto citotóxico de los linfocitos T, mientras que las tratadas con Adriamicina no modifican su comportamiento en este aspecto. Por otra parte, las células tratadas con Adriamicina se muestran más sensibles al efecto destructor del binomio anticuerpo-sistema del complemento, mientras que la incubación con Mitomicina C no altera la susceptibilidad de la célula neoplásica frente al ataque por el sistema del complemento.

Las membranas aisladas de células tratadas con Adriamicina presentan un grado de fluidez dos veces superior al de las células no tratadas, al tiempo que exhiben una densidad de carga de superficie similar a la de los controles. Por otra parte, las células tratadas con Mitomicina C exhiben un grado de fluidez a nivel de la membrana celular similar al de las no tratadas, pero muestran una considerable reducción en la carga de

TABLA II

COMPOSICION EN ACIDOS GRASOS DE LA FOSFATIDILETANOLAMINA DE LAS CELULAS NORMALES Y DE LAS PROCEDENTES DE UN TUMOR

Acido graso	(Miometrio=N Tumor uterino=T)	
	N (%)	T (%)
14:0	—	—
14:1	5.45	8.09
16:0	12.88	7.38
16:1	—	—
18:0	18.31	41.93
18:1	11.31	9.49
18:2	3.90	3.47
20:3	2.86	—
20:4	37.27	22.06
20:5	5.57	7.58

la superficie celular. La resistencia frente a los elementos de la inmunidad celular no parece depender tanto del grado de rigidez o de fluidez de la membrana sino más bien de la carga eléctrica de superficie, tal como sugieren los datos de Ballard y cols. (Biochim. biophys. Acta, 582, 89, 102 (1979)).

Es interesante señalar que las células neoplásicas incubadas con hidrocortisona muestran menor susceptibilidad al efecto citotóxico de los linfocitos T y, a la vez, resisten mejor al ataque por el sistema del complemento.

Asociadas a este comportamiento, se observan variaciones importantes en el conte-

nido lipídico de las membranas celulares así como en las características fisicoquímicas y el comportamiento biofísico de las mismas. El grado de fluidez de la membrana celular se reduce en un 55% con el tratamiento con hidrocortisona mientras que la carga de la superficie celular se incrementa en un 20% con este tipo de tratamiento.

La capacidad para modificar el metabolismo lipídico, así como las características fisicoquímicas de la membrana, es probablemente lo que permite a las células tumorales, resistir a los ataques del sistema inmunitario y "adaptarse" a unas circunstancias, en principio, adversas.

R. Segura

Departamento de Ciencias Fisiológicas y de la Nutrición
Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

TEMES D'ACTUALITAT

AVANCES EN FARMACOLOGIA CARDIOVASCULAR

Para celebrar el 25 aniversario de la creación en Barcelona de su Laboratorio de Bioinvestigación (LBI), la firma E. MERCK ha organizado recientemente una sesión conmemorativa en el Museo de la Ciencia de nuestra ciudad (CAJA DE PENSIONES, C/. Teodoro Roviralta s/n), con aportaciones sobre el tema "Avances en Farmacología Cardiovascular".

Después de unas palabras de bienvenida del Sr. del CHIN en nombre de la dirección de E. MERCK en España, y de un breve informe sobre estructura, logros y futuros del LBI, por su director Dr. PIULATS, habló sobre "Avances en las evaluaciones experi-

mentales de los nuevos agentes cardiovasculares" el Dr. SCHELLING, del Departamento de Farmacología Cardiovascular de E. MERCK en Darmstadt.

Actuando de moderador el Profesor J.A. SALVA, siguió una rueda de aportaciones de los Dres. CONDOMINES, PARDELL, OCON y LOPEZ SENDON, sobre progresos en diagnóstico y tratamiento de los trastornos cardiovasculares, y terminó el acto con una disertación del Profesor HAUSLER, Director de Investigación de E. MERCK en Darmstadt, sobre "Desarrollos futuros en el campo de los fármacos antihipertensivos".