



---

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

---



---

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

---

# LAS FUNCIONES METABÓLICAS, ENDOCRINAS Y REGULADORAS DE LA EXPRESIÓN GENÉTICA DEL LACTATO

Trabajo hecho por:

Sofía Herran Silva

Tutor:

Miguel Culebro Ricaldi

## RESUMEN

La LDH es muy activa en la mayoría de los tejidos, por lo que no es sorprendente encontrar que la relación lactato/piruvato sea generalmente mayor a 5, como en los músculos esquelético y cardíaco, en el hígado, riñón, bazo, sistema nervioso central e incluso en el tejido adiposo<sup>5,6</sup>. En el tejido hepático la relación es de 7:17; en neuronas, de 23:18 ; en el músculo en reposo, de 13:17 , pudiendo alcanzar valores de 160:19 en condiciones de ejercicio intenso. En el caso de tejidos dañados por isquemia, la relación puede ser de 25:1 o hasta de 40:1 como en el cerebro<sup>10-11</sup>.

Asociado con la fatiga muscular, un aspecto metabólico importante fue la vinculación del lactato con la acidosis metabólica durante el ejercicio físico intenso. Es cierto que la lactoacidosis ocurre como resultado del ejercicio anaeróbico, y que los valores de acidez en el plasma pueden tomar valores de pH incluso de 7.2.

El paradigma que describe al lactato como un compuesto de desecho derivado del metabolismo anaerobio fue prácticamente aceptado en el ámbito científico y clínico, por lo que entró a formar parte de los libros de texto de bioquímica. Sin embargo, durante la segunda mitad del siglo XX, se comprobó que las concentraciones normales de lactato en sangre eran de 0.8 a 2 mM, mientras que en el interior de las células variaba de 1 a 1.8 mM<sup>13</sup>, inclusive en condiciones donde la presión parcial de oxígeno era mayor de los 5-25 Torr<sup>14-16</sup>. Es importante hacer notar que la presencia de oxígeno no modifica de manera significativa las concentraciones de lactato, como originalmente se propuso.

Asimismo, a principios de la primera década del siglo XXI, Brooks, Gladden y Shchur sugirieron que el lactato, en lugar del piruvato, es el producto final de la glucólisis, y que este metabolito se produce constantemente en las células, inclusive en condiciones de normoxia (pO<sub>2</sub> 20-90 Torr), en donde la cadena de transporte de electrones tiene un funcionamiento normal. Por ejemplo, los astrocitos del cerebro humano pueden liberar cerca de 50 micromol min<sup>-1</sup> Kg<sup>-1</sup> de lactato en estas condiciones<sup>12</sup>. Esto rompió con el paradigma de que el piruvato se transforma en acetil coenzima A (acetil-CoA) en condiciones aerobias y en lactato en condiciones de anaerobiosis.

Para la capacitación de los espermatozoides y su rápido movimiento se requiere de un eficiente aporte energético, en el que la fructosa y el lactato son fundamentales como donadores de energía. La presencia de un lactato deshidrogenasa espermática (LDH-X o LDH-C4) en la matriz mitocondrial permite la producción del NADH en un mecanismo que no requiere de la lanzadera de malato aspartato<sup>42</sup>.

Hashimoto (2007) demostró cambios en la expresión de 673 genes al exponer a las células L6 a concentraciones de 10-20 mM de lactato<sup>52</sup>, mientras que Martínez-Outschoorn (2011)

observó cambios en 4,131 genes, utilizando células epiteliales MCF7; muchos de estos cambios son similares a los que produce el factor de hipoxia 1 (HIF-1)<sup>53-55</sup>.

Asimismo, hay un incremento en la actividad de la enzima málica debido a defectos en su regulación<sup>57</sup>. La acidificación del medio circundante es otro de los papeles centrales del lactato durante el desarrollo tumoral, ya que al ser cotransportado junto con protones, las células tumorales lo utilizan para disminuir el pH en casi 2 unidades, con valores entre 7.0 y 5.5<sup>58,59</sup>. Por otro lado, el transporte de lactato del líquido extracelular al citosol también es importante para el crecimiento de las células tumorales. Aunque se considera que las células cancerosas se especializan en liberar lactato, se ha reportado un alto consumo de lactato en diversos tipos de células tumorales, como las de pulmón que requieren de este metabolito para favorecer su crecimiento y diseminación por los tejidos circundantes<sup>3</sup>. En ausencia de lactato, las células de tumores de pulmón disminuyen su crecimiento en casi un 80%<sup>1,35</sup>. En el cáncer de mama, de cuello, de cabeza, el renal, el adrenal, el pancreático, el colorrectal y el ovárico, así como en diversos tipos de melanomas, hay un alto consumo de lactato<sup>60</sup>.

También se ha asociado este metabolito con la vascularización y migración celular en los gliomas y otros tipos de cáncer<sup>61</sup>. Recientemente, este vínculo se explicó parcialmente al observarse que el lactato estimula la liberación de los factores de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y de crecimiento transformante (TGF- $\beta$ 2), las interleucinas proangiogénicas 1 y 8 (IL-1, IL8), el factor de necrosis NF $\kappa$  $\beta$ , y el factor inducible de hipoxia 1 (HIF-1 $\alpha$ ), siguiendo en todos los casos una relación dosis-respuesta entre la concentración de lactato y la expresión de los factores antes mencionados<sup>62-65</sup>. Cuando se inhibe a la LDH con oxamato, disminuye la vascularización<sup>64</sup>. Otra evidencia que vincula a la actividad de la LDH con la angiogénesis se encontró en diversas líneas celulares tumorales en las que la eliminación del gen de la LDH inhibió la migración celular, la angiogénesis y la vascularización<sup>66-68</sup>, lo que confirma el papel del lactato y la LDH en las funciones metabólicas de las células cancerígenas.

El lactato es el producto final de la glucólisis independientemente de la presencia de oxígeno. Una vez que se forma en el citosol, el lactato puede expulsarse a través de un cotransporte con protones al torrente circulatorio, en donde participa en el ciclo de Cori para la síntesis de glucosa o se utiliza como fuente de energía por neuronas, cardiomiocitos o células tumorales, entre otros. El lactato también puede transportarse al espacio intermembranal de la mitocondria, en donde se acopla a la lanzadera de aspartato-malato para introducir los equivalentes reductores a la cadena respiratoria. Existe un acarreador específico para el lactato en las mitocondrias de los espermatozoides, que hace más eficiente la oxidación de este metabolito y la síntesis de ATP. A nivel hepático, la presencia del lactato oxidasa favorece la oxidación del etanol. Finalmente, el lactato tiene otras funciones entre las que se incluyen la regulación de la expresión génica.