

## Caratteristiche metaboliche della cellula neoplastica\*

*Metabolic characteristics of the neoplastic cell*

M.P. Rigobello, E. Quadro e L. Galzigna\*\*

**Riassunto:** La presente è una rassegna molto sintetica delle caratteristiche biochimiche della cellula neoplastica. Sono descritte in particolare le alterazioni del metabolismo glucidico, lipidico e proteidico che differenziano la cellula neoplastica da quella normale. Struttura e funzione dei mitocondri di cellule neoplastiche sono descritte e le considerazioni conclusive cercano di interpretare il comportamento della cellula neoplastica alla luce di una trattazione teorica sulle transizioni di stato dal normale al neoplastico recentemente proposta da uno degli autori.

**Summary:** A short review on the biochemical features of the neoplastic cell is presented. In particular the changes in the carbohydrate, lipid and proteic metabolism which characterize the neoplastic cell are described underlying the general behaviour of such a cell as a parasite of the normal cells. The structure and function which are typical of the mitochondria of the neoplastic cell are discussed and the conclusive remarks tend to illustrate the behaviour of the neoplastic cell as a result of a state transition according to a theoretical treatment recently proposed by one of the authors.

**Introduzione**

Lo studio biochimico della cellula neoplastica o proliferante può riguardare le caratteristiche del nucleo, quelle della membrana cellulare o delle membrane dei reticoli, quelle dei mitocondri o quelle del citoplasma.

La presente rassegna illustra, molto sommariamente, alcune caratteristiche del metabolismo della cellula neoplastica e, in particolare, alcuni rapporti tra vie metaboliche mitocondriali e citoplasmatiche e prodotti terminali extracellulari.

È noto che nella cellula eucariote normale di tessuti altamente evoluti esiste una delicata sintonia tra metabolismo anaerobico citoplasmatico e metabolismo aerobico mitocondriale. L'espressione di una condizione di « normalità » di una cellula è legata ai valori di certi intervalli entro i quali è compresa la produzione di cataboliti, l'utilizzazione di substrati metabolici e l'efficienza del processo di trasduzione dell'energia chimica in energia metabolica e in lavoro cellulare.

Un paragone, molto schematico, tra cellula normale e cellula neoplastica o proliferante nei termini di consumo di substrati, produzione di cataboliti e resa metabolica è offerto dalla Figura 1.

*Metabolismo terminale della cellula neoplastica*

Fin dagli anni '30, in seguito alle ricerche di O. Warburg e della sua Scuola, è noto che omogenati di tessuti tumorali consumano quantità di glucosio più alte di quelle dei corrispondenti tessuti sani e producono quantità molto maggiori di lattato<sup>1</sup>. Questo avviene sia in condizioni di anaerobiosi che in presenza di ossigeno e la produzione di lattato che si osserva in condizioni aerobiche permette di definire una condizione definita come « glicolisi aerobica ». Il cosiddetto « effetto Pasteur » e cioè l'inibizione della glicolisi da parte dell'ossigeno non si verifica, apparentemente, per le cellule neoplastiche e la prima interpretazione di questo fenomeno, proposta da Warburg, fu che il processo di respirazione interna o cellulare è deficitario o alterato nel tessuto neoplastico.

Quest'ipotesi primitiva venne successivamente superata dopo la dimostrazione che i processi di glicolisi aerobica non sono una prerogativa delle cellule neoplastiche, ma sono presenti in tessuti normali come la mucosa intestinale, la midollare renale, la retina e, in generale, in cellule normali sottoposte a stimolazione ormonale<sup>2</sup>. Dopo l'identificazione del ciclo di Krebs e della catena respiratoria e la loro localizzazione nei mitocondri divenne altresì evidente che la lesione biochimica caratteristica della condizione neoplastica non era un danno della catena respiratoria o del ciclo di Krebs<sup>3</sup>.

A parte la difficoltà di stabilire la natura di causa o di effetto delle alterazioni metaboliche della cellula neoplastica molte osservazioni, spesso discordanti, si

\* Relazione tenuta al Convegno di Medicina di Laboratorio: Il Laboratorio Medico nella Diagnosi Precoce della Malattia Tumorale. Motta di Livenza, 25 ottobre 1980

\*\*Istituto di Chimica Biologica dell'Università - Padova



quindi la cellula tumorale sarà più esposta alle alterazioni della propria struttura e diverrà fonte di azione tossica per le cellule sane che la circondano.

L'elevata produzione di lattato d'altra parte abbassa il pH locale nell'interno delle cellule tumorali, facilitando così il trasporto di substrati attraverso le membrane e modificando l'interazione tra cellule, oltre ad attivare proteasi extracellulari che possono aiutare la diffusione della massa tumorale.

Tra le caratteristiche del tessuto tumorale è interessante la capacità di concentrare elevate quantità di vitamine e questo implica l'induzione di avitaminosi localizzate in altri tessuti non neoplastici dell'organismo colpito. La recente introduzione di terapie megavitaminiche<sup>8</sup> per il trattamento di pazienti colpiti da cancro in fase terminale può essere giustificata, da un punto di vista teorico, anche da questa peculiarità dei tessuti tumorali.

La composizione dei fosfolipidi della membrana mitocondriale delle cellule tumorali non è molto diversa da quella delle membrane cellulari e microsomiali. I mitocondri isolati da epatomi contengono sfingomielinina e lisolecitine, assenti nei mitocondri normali, e non sembrano caratterizzati da elevati livelli di fosfatidiletanolamina e cardiolipina, tipici di mitocondri normali. Il risultato di queste variazioni biochimiche è una scarsa differenziazione della membrana mitocondriale della cellula tumorale e tale mancata differenziazione è caratteristica della struttura delle cellule tumorali poiché non è stata riscontrata neppure in tessuti a rapido accrescimento come quelli fetali.

La cellula neoplastica presenta alterazioni a livello del DNA mitocondriale, compaiono nuove forme, talvolta dimeri, di DNA lineare e circolare, vi sono variazioni di attività DNA- e RNA-polimerasica, variazioni del grado di metilazione del tRNA e della velocità di sintesi delle proteine.

La Tabella I riassume le caratteristiche strutturali e funzionali per le quali i mitocondri della cellula proliferante sembrano differire da quelli della cellula normale<sup>9</sup>.

Le alterazioni degli enzimi mitocondriali e cellulari in genere, conseguenti alla trasformazione neoplastica, sono state studiate soprattutto per identificare i cosiddetti «markers» tumorali specifici ed ampie rassegne sull'argomento sono apparse in letteratura<sup>10</sup>.

Tab. I - Caratteristiche strutturali e funzionali che diversificano i mitocondri della cellula proliferante

<i>Struttura</i>	1. Composizione fosfolipidica delle membrane
	2. DNA
	3. Polipeptidi sintetizzati (enzimi mancanti o in eccesso)
<i>Funzione</i>	1. Velocità della sintesi proteica
	2. Accumulo di ioni
	3. Necessità di cofattori
	4. Tipo di substrati ossidati

### *Metabolismo protidico del tessuto neoplastico*

Il dato più importante connesso con il metabolismo protidico del tessuto neoplastico riguarda il fabbisogno d'azoto che, per i tessuti tumorali, è molto più elevato di quello richiesto da tessuti sani. La cellula proliferante è infatti una vera e propria trappola per l'azoto e per i composti azotati e negli organismi colpiti da neoplasia il tessuto neoplastico compete con i tessuti sani per l'azoto.

La cachessia è la condizione generale caratteristica dell'organismo colpito da neoplasia in fase terminale. La cellula cancerosa ha un'incrementata utilizzazione di aminoacidi che vengono, in genere, sottratti dal muscolo e questo ha, come conseguenza, lo stato di spossatezza che accompagna la cachessia. Tra i vari aminoacidi, l'alanina segue un destino particolare poiché, nell'organismo malato, viene assorbita dal fegato dove viene utilizzata nella gluconeogenesi. Il bilancio azotato della cellula neoplastica è molto diverso da quello della cellula normale.

Questo comporta che tutta la sequenza del metabolismo proteico, dalla digestione, all'assorbimento, alla biosintesi, risulta alterata nel tessuto neoplastico e, a livello delle proteine plasmatiche, questo sconvolgimento induce variazioni evidenti.

La sieroproteine totali di un organismo colpito da neoplasia generalmente diminuiscono, mentre aumenta la concentrazione di fibrinogeno e di globuline. Si abbassa infatti soprattutto la concentrazione di albumina sierica, ma aumentano alfa, beta e gamma globuline in gradi diversi a seconda del tipo di tumore. La iperglobulinemia è peraltro un reperto assolutamente aspecifico, poiché anche forme non neoplastiche come artrite reumatoide, epatopatie, coliti ulcerose, malattie infettive ecc. possono provocare tale alterazione.

Le caratteristiche specifiche del metabolismo proteico nelle neoplasie sono ampiamente descritte in letteratura<sup>11</sup>.

### *Metabolismo lipidico nelle neoplasie*

Tra i reperti autoptici caratteristici di uomini ed animali malati di cancro vi è spesso la scomparsa o una riduzione del 90% delle masse adipose mesenteriche, retroperitoneali e del sottocutaneo.

Nel siero di pazienti affetti da neoplasia spesso si osserva una diminuzione di steroidi, un aumento di colesterolo e di acidi grassi liberi assieme ad una diminuzione di trigliceridi. L'aumento del colesterolo sia libero che esterificato ed il calo di trigliceridi sono evidenti soprattutto nei carcinomi.

Le alterazioni lipidiche, come del resto tutte le alterazioni degli indici biochimici, sono in genere diverse per i vari tipi di tumore. Negli organismi invasi da neoplasie spesso compaiono lipidi a struttura anomala che mancano negli organismi sani, ma sono talvolta presenti nella fase fetale.

In alcuni tessuti neoplastici sono stati riconosciuti e isolati glicosfingolipidi particolari formati da un



2. Eigenbrodt E. and Clossmann H.  
Glycolysis-one of the keys to cancer?  
*Trends in Pharm. Sci.*, 1, 240, (1980).
3. Weinhouse S.  
On respiratory impairment of cancer cells  
*Science*, 124, 26, (1956).
4. Paul J.  
Metabolic processes in normal and cancer cells. In:  
*The Biology of Cancer*, Eds.: Ambrose E.J. and Roe F.J.C.  
D.van Nostrand Co., Ltd., London, p. 52, (1966).
5. Lehniger A.L.  
Biochemistry  
Worth Publ. Inc., New York, p. 849, (1970).
6. Goldberg D.M.  
Biochemical techniques in the diagnosis and management of cancer patients  
*LAB, J. Res. Lab. Med.*, V, 3, 289, (1978).
7. Dionisi O., Galeotti T., Terranova R. and Azzi A.  
Superoxide radicals and hydrogen peroxide formation in mitochondria from normal and neoplastic tissues  
*Biochim. Biophys. Acta*, 403, 292, (1975).
8. Cameron E. and Pauling L.  
The orthomolecular treatment of cancer. I the role of ascorbic acid in host resistance  
*Chem. Biol. Interactions*, 9, 273, (1974).
9. Pedersen P.  
Tumor mitochondria and the bioenergetics of cancer cells  
*Progr. Exp. Tumor Res.*, 22, 190, (1978).
10. Moss D.W.  
Enzyme tests in the investigation of malignant disease  
*LAB, J. Res. Lab. Med.*, VI, 1, 33, (1979).
11. Bodansky O.  
Biochemistry of human cancer  
Academic Press, New York, p. 1, (1975).
12. Cederbaum A. and Rubin E.  
Fatty acid oxidation, substrate shuttles and activity of the citric acid cycle in hepatocellular carcinomas of varying differentiation  
*Cancer Res.*, 36, 2980, (1976).
13. Griffin A.C.  
The metabolism of the cancer cell. In: *Fundamental aspects of Normal and Malignant Growth*, Ed.: Nowinsky W.W.  
Elsevier Publ., Amsterdam, p. 877, (1960).
14. Szent-Györgyi A.  
In: *Search and discovery. A tribute to A. Szent-Györgyi*, Ed: Kaminer B.  
Academic Press, New York, p. 329, (1977).
15. Galzigna L.  
Hypothesis on illness depending on state transitions in cooperative systems: relevance to cancer and schizoprenia  
*Med. Hypothesis*, 6, 269, (1980).
16. Prigogine I.  
Non-equilibrium statistical mechanisms  
Wiley Interscience, New York, (1963).
17. Galzigna L.  
Matter, information and their interaction in memory processes, Ed.: M. Barker  
*Int. Conference on Dialectics*. Bressanone, March 1980  
A. Allison and Busby, London (in press).
18. Busch H.  
Biochemistry of cancer cell  
Academic Press, New York, p. 313, (1962).