

Papel de los canales de sodio activados por voltaje en la capacidad metastásica de las células cancerosas

Everardo Hernández-Plata*

* Departamento de Neuropatología Molecular, División de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México.

Role of the voltage-gated sodium channels in the metastatic capacity of cancer cells

ABSTRACT

The functional expression of voltage-gated sodium channels (Na_v) in cancer cells is associated with an increase of metastatic potential. The activity of Na_v channels modulates different cellular processes related to the development of the malignant phenotype, such as adhesion, galvanotaxis, motility and invasiveness. Among the great diversity of cancerous phenotypes, Na_v channels expression is common in highly metastatic cells with their distribution following a primary tumor-specific pattern. The purpose of this paper is to review the literature, regarding to: the types of Na_v channels expressed by different types of cancer cells, the cancer cellular processes in which they play important roles, and the molecular mechanisms by which these channels promote metastasis.

Key words. Voltage-gated sodium channels. Na_v . Molecular marker. Metastasis. Cancer. Therapeutic target.

RESUMEN

La expresión funcional de canales de sodio dependientes de voltaje (Na_v) en células cancerosas está asociada al incremento de la capacidad metastásica. La actividad de los canales Na_v modula distintos procesos celulares relacionados con el desarrollo del fenotipo maligno, tales como la adhesión, galvanotaxis, movilidad e invasividad. Dentro de la gran diversidad de fenotipos cancerosos la expresión de canales Na_v es común dentro de las células altamente metastásicas; sin embargo, el tipo particular del canal expresado parece depender del tejido en el que se genera el tumor primario. El propósito de este artículo es revisar la literatura sobre los canales Na_v expresados en distintos tipos de cáncer, los procesos celulares en los que participan y los mecanismos moleculares por los cuales promueven metástasis.

Palabras clave. Canales de sodio activado por voltaje. Na_v . Marcador molecular. Metástasis. Cáncer. Blanco terapéutico.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad potencialmente fatal causada por factores genéticos y ambientales, que representa una de las principales causas de muerte a nivel mundial.¹ Las características fisiopatológicas del cáncer varían de acuerdo con el órgano o tejido afectado; sin embargo, se han identificado seis características comunes que comparten las células cancerosas:²

- Autosuficiencia de señales de crecimiento.
- Insensibilidad a la señales de paro de la progresión del ciclo celular.

- Evasión de la apoptosis.
- Replicación ilimitada.
- Capacidad angiogénica.
- Invasión de tejidos y metástasis.

La progresión a través de las etapas del ciclo celular es controlada por la expresión génica, la activación de vías de señalización y la regulación del volumen celular. Estos procesos son modulados por múltiples factores, dentro de los cuales la concentración intracelular de iones resulta crucial, y ésta a su vez depende de la expresión de canales y transportadores iónicos. En los procesos oncológicos estas proteínas son expresadas

de manera anómala;³⁻⁵ revisiones previas han intentado explicar la conexión existente entre ellas para orquestar el establecimiento y desarrollo del fenotipo maligno.⁶⁻¹¹

Dentro de la gran diversidad de canales y transportadores iónicos, la expresión funcional de canales de sodio activados por voltaje (canales Na_v) confiere a la células cancerosas un mayor potencial metastásico.¹²⁻¹⁴ Los canales Na_v son proteínas transmembranales que se expresan generalmente en células excitables como neuronas, células secretoras y mioцитos. La función más conocida de los canales Na_v es su participación en la generación y propagación de impulsos eléctricos conocidos como potenciales de acción mediante los cuales se transmite la información entre células.¹⁵ Los canales Na_v son en realidad complejos multiproteicos constituidos por una subunidad principal α (~260 kDa) que forma el poro por donde transitan los iones sodio en respuesta a despolarizaciones del potencial de membrana y una o dos subunidades auxiliares β (~40 kDa), cuya función clásica consiste en modular el tráfico y las propiedades biofísicas de la subunidad principal.¹⁶ La subunidad α es una proteína formada por cuatro

dominios homólogos y cada dominio consiste de seis segmentos transmembranales (S1 a S6) unidos por asas intra y extracelulares (Figura 1). Hasta el momento funcionalmente se han caracterizado nueve subunidades α (Na_v1.1-Na_v1.9), cada una codificada por un gen distinto (*SCN1A-SCN5A*, *SCN8A-SCN11A*), clasificadas por su homología¹⁷ y sensibilidad a la tetrodotoxina (TTX). Las subunidades Na_v1.1-Na_v1.4, Na_v1.6 y Na_v1.7 son consideradas sensibles a la TTX, ya que la IC₅₀ de la toxina requerida para bloquear su actividad se encuentra en el rango nanomolar; mientras que las subunidades Na_v1.5, Na_v1.8 y Na_v1.9 son resistentes a la TTX, ya que se requieren concentraciones micromolares para bloquearlas.¹⁵

A la fecha se conocen cuatro genes que codifican para subunidades auxiliares β de canales de sodio: Na_vβ1 a Na_vβ4.^{18,19} Las subunidades β tienen un solo segmento transmembranal y un extremo amino extracelular prominente con el cual, además de modular la actividad de la subunidad α, pueden interactuar con otras proteínas y establecer complejos de adhesión con células adyacentes y con la matriz extracelular.^{16,20}

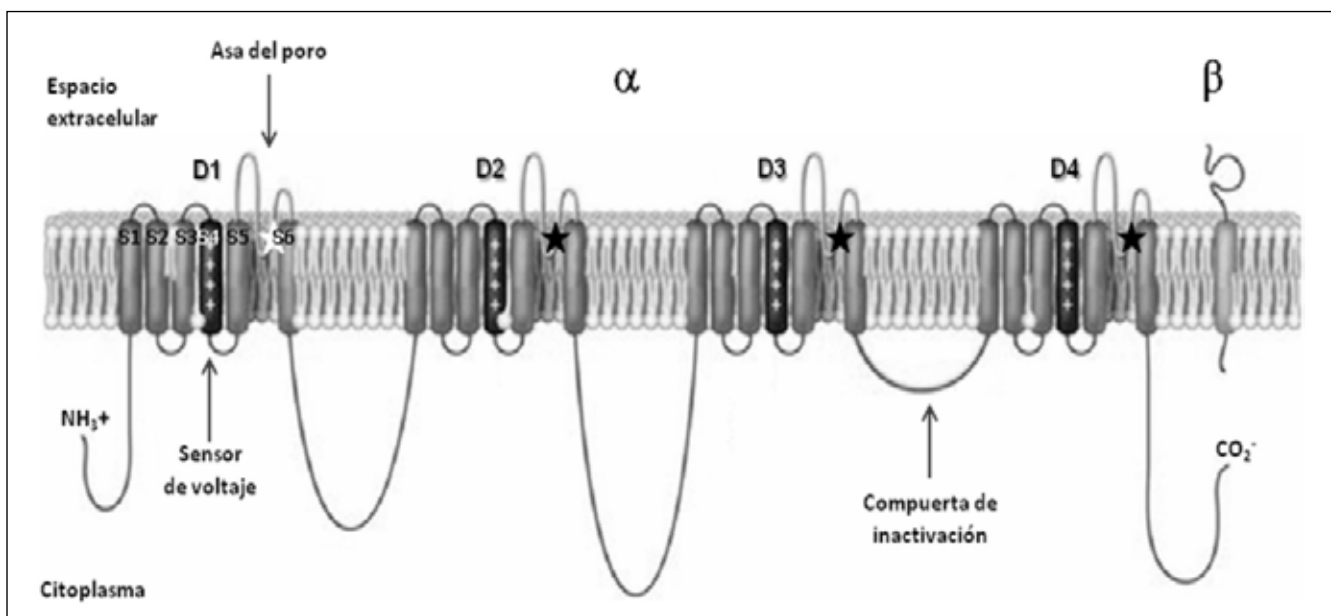


Figura 1. Esquema de los elementos estructurales de un canal de sodio activado por voltaje. La subunidad α está constituida por cuatro dominios homólogos interconectados por asas intracelulares. Cada dominio consta de seis segmentos transmembranales (S1 a S6), de los cuales el S4 se caracteriza por contener varios aminoácidos cargados positivamente, y funciona como sensor de voltaje. En respuesta a la despolarización membranar, el movimiento del sensor de voltaje ocasiona un cambio conformacional de la proteína que culmina en la apertura del poro conductor de los iones. También se muestra la compuerta de inactivación del canal, localizada en el asa que une los dominios 3 y 4; así como los sitios de unión para la TTX (★, en las asas que unen a los segmentos 5 y 6 de cada dominio), localizados en las asas del poro.^{15,16} Además, se ilustra una de las subunidades auxiliares β que modula la expresión membranar y las propiedades biofísicas de la subunidad α; otra de sus funciones consiste en establecer uniones con proteínas de matriz extracelular o células adyacentes.^{15,18,20}

EXPRESIÓN DE CANALES Na_v EN CÉLULAS CANCEROSAS

Las células que cursan por procesos oncológicos contienen una mayor concentración citoplasmática de sodio con respecto a sus homólogas sanas, como en el caso de las células no pequeñas de pulmón²¹, hepatomas, adenocarcinomas mamaros,²² oligodendrogliomas y astrocitomas,²³ lo cual se refleja en una tendencia a presentar un potencial de membrana más positivo (despolarizado) que en condiciones no cancerosas.^{13,21,24} Además de contribuir al incremento en la concentración intracelular de sodio, la expresión de canales Na_v promueve una alta movilidad e invasividad celular que resulta en un incremento del potencial metastásico de las células cancerosas, mediante mecanismos que comienzan a ser estudiados y que se discuten a continuación.

En 1995 se publicó el primer reporte en el que se relacionó la expresión funcional de canales Na_v con una alta capacidad invasiva de las células cancerosas.²⁵ En este trabajo se compararon dos líneas celulares de cáncer de próstata de rata: AT2 y Mat-Ly-Lu, caracterizándose esta última por expres

sar canales Na_v y presentar un alto potencial metastásico. Más tarde se encontró la misma relación positiva entre la expresión membranal de canales Na_v y un alto potencial invasivo de distintas líneas celulares de cáncer de próstata de rata y de humano.²⁶ En estos estudios se mostró que los canales Na_v expresados en células de cáncer de próstata eran sensibles a la TTX, y en un estudio posterior se determinó que Na_v1.7 es la subunidad más abundante en este tipo de cáncer.²⁷

En las células de cáncer de mama altamente metastásicas también se expresan canales Na_v funcionales. En 2003 se describió la expresión de una corriente de sodio activada por voltaje en la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-231.²⁴ Dicha corriente presentó resistencia al bloqueo por TTX (IC₅₀ = 1.78 ± 0.22 μM; bloqueo total = 30 μM), así como cinéticas similares a las reportadas para el canal de sodio expresado en el corazón, por lo que los autores postularon a la subunidad Na_v1.5 como el potencial sustrato molecular para el transporte de la corriente de sodio registrada. Sin embargo, en el artículo referido no se realizaron estudios de biología molecular para identificar al canal Na_v expresado. En un estudio posterior,

Cuadro 1. Principales subunidades de canales Na_v expresadas en diferentes tipos de cáncer.

Subunidad	Tipo de cáncer	RNA	Proteína	Registro de corriente	Líneas celulares	Biopsias	Referencia	
Na _v 1.5	Colon	✓		✓		✓	29	
	Leucemia	✓	✓		✓	-	28	
	Mama		-	-	✓	✓	-	24
			✓	✓		✓	✓	13
	Mesotelioma	✓	-	✓	✓	✓	40	
	Neuroblastoma	✓	-	✓	✓	-	56	
	Ovario	✓	✓	-	✓	✓	57	
Pulmón	✓	✓	✓	✓	✓	21		
Na _v 1.6	Cérvix uterino	✓	✓	✓	-	✓	30	
		✓	-	✓	-	✓	31	
Na _v 1.7	Próstata	-	-	✓	✓	-	25	
		✓	-	-	✓	-	27	
		✓	✓	-	✓	✓	58	
Na _v β1	Cérvix uterino	✓	-	-	-	✓	30	
	Colon	✓	-	-	✓	-	20	
	Mama	✓	✓	-	✓	-	33	
	Próstata	✓	-	-	✓	✓	59	
	Pulmón	✓	-	-	✓	-	21	

EFFECTO DE LA EXPRESIÓN DE LOS CANALES Na_V EN LA BIOLOGÍA DE LA CÉLULA CANCEROSA

Adhesión

Fraser, *et al.*¹³ comprobaron que el canal Na_V sobre-expresado en el cáncer de mama es $Na_V1.5$, tanto en líneas celulares altamente metastásicas (MDA-MB-231) como en biopsias de pacientes con metástasis en nódulos linfáticos. El canal $Na_V1.5$ expresado en estas muestras corresponde a la isoforma neonatal generada por procesamiento alternativo del mRNA, que difiere de la isoforma adulta en la sustitución de siete aminoácidos comprendidos entre el segmento S3 y S4 del dominio I de la subunidad α del canal. En el mismo trabajo también se analizó la expresión de corrientes de sodio activadas por voltaje en líneas celulares de cáncer de mama con pobre o nulo comportamiento metastásico, los resultados mostraron que dichas células no expresan corrientes de sodio, lo que reforzó la evidencia sobre la relación positiva entre la expresión de canales Na_V y una alta capacidad invasiva de las células cancerosas. Esta hipótesis ha sido comprobada por distintos grupos de investigación en otros tipos de cáncer como leucemia,²⁸ pulmón,²¹ colon,²⁹ próstata¹⁴ y cérvix uterino.³⁰ Adicionalmente, en un estudio en el que se transfectó el canal $Na_V1.4$ en células de cáncer de próstata con distintos potenciales metastásicos se evidenció un incremento de la capacidad invasiva en todas ellas.¹²

Nuestros propios estudios sobre la expresión de canales iónicos activados por voltaje en cáncer cervicouterino (CaCu) han mostrado la expresión de canales Na_V sensibles a la TTX;³¹ a diferencia de otros tipos de cáncer, en el CaCu la subunidad que incrementa en mayor grado su expresión con respecto al tejido no canceroso es $Na_V1.6$, y el bloqueo específico de su actividad disminuye la capacidad invasiva de las células cancerosas, hecho que coloca a esta subunidad como un marcador molecular característico y un potencial blanco terapéutico de este cáncer.³⁰ Estas observaciones, así como una relación de los tipos de cáncer en los que se ha reportado la sobre-expresión de canales Na_V , se presentan de manera resumida en el cuadro 1.

Estas evidencias indican que la sobre-expresión de los canales Na_V es necesaria y suficiente para incrementar el potencial metastásico de células cancerosas y un número creciente de publicaciones busca determinar las propiedades de la célula cancerosa que son influenciadas por los canales Na_V , así como los mecanismos moleculares mediante los cuales estos canales ejercen su efecto sobre la potenciación de la invasividad. A continuación se describen los principales procesos de la célula cancerosa en los que se ha encontrado la participación de los canales Na_V .

La transformación hacia el fenotipo invasivo implica desregulación de la adhesión que la célula cancerosa mantiene con células adyacentes y con moléculas de la matriz extracelular; en este proceso, las moléculas de adhesión pueden regular vías de señalización que promueven la progresión del fenotipo canceroso. La expresión funcional de canales Na_V se ha relacionado con la disminución de la fuerza con la que las células cancerosas se adhieren a su sustrato. Palmer, *et al.*³² desarrollaron un sistema para medir con cierta precisión la fuerza con la que una célula se adhiere a la matriz extracelular: SCAMA (*Single Cell Adhesion Measuring Apparatus*). Con este sistema se mostró que las células cancerosas con un alto potencial metastásico se adhieren más débilmente al sustrato que aquéllas que presentan un potencial invasivo bajo o nulo. En este mismo trabajo, y en otros posteriores, se demostró que el bloqueo de la actividad de los canales Na_V con TTX aumenta la fuerza de adhesión de las células altamente metastásicas,^{14,33,34} lo que indica que además de la estructura, la actividad de los canales es responsable de la modulación de la fuerza de interacción entre la célula cancerosa y el medio extracelular.

En un estudio reciente se mostró que los canales $Na_V1.5$ promueven la formación de colonias celulares de cáncer de mama, lo cual se previene al bloquear su actividad con TTX, sugiriendo que la expresión funcional de estos canales facilita la adhesión con células adyacentes.³⁵ A la fecha no se han determinado los sustratos moleculares responsables de este fenómeno, y se debe considerar que en el cáncer de mama hay expresión de subunidades β que pueden aumentar la fuerza de adhesión, desempeñando el papel de moléculas de adhesión celular (CAM).^{20,33,36} Asimismo, los canales Na_V pueden regular la expresión de otras CAMs, como los miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas L1 y N-CA; N-Caderina y CAMs dependientes de calcio, como ocurre en el desarrollo del sistema nervioso.³⁷ La participación de las subunidades β en la capacidad invasiva del fenotipo canceroso se revisará más adelante.

Movilidad

Al disminuir la fuerza con la que se adhieren las células cancerosas a su sustrato resulta evidente

que la expresión funcional de los canales Na_v se encuentra vinculada con el aumento de la movilidad de las células cancerosas. Esta hipótesis fue probada en células de cáncer de próstata altamente metastásicas, en las que el bloqueo de la actividad de los canales Na_v produjo una disminución de la movilización celular; mientras que su apertura la incrementó.³⁸ El mismo fenómeno se ha observado en líneas celulares de cáncer de mama³⁹ y en cultivos primarios de mesotelioma.⁴⁰

La forma en la que se vinculan ambos fenómenos aún no es clara por completo, pero varios procesos celulares parecen estar involucrados. Los canales Na_v expresados en la membrana son acompañados de subunidades reguladoras β que pueden modular la remodelación estructural del citoesqueleto en respuesta a la presencia de moléculas extracelulares como las tenasinas C y R.^{20,36} Asimismo, la actividad de los canales Na_v modifica el gradiente intracelular de iones, y puede generar un aumento focalizado de la concentración citoplasmática de calcio, mediante mecanismos que se discuten más adelante, y así activar a otras proteínas y canales iónicos, como los de potasio, que participan en la remodelación del citoesqueleto y en la movilidad celular.⁴¹

Galvanotaxis

La galvanotaxis es la movilización celular direccionada en respuesta a un campo eléctrico.⁴² En condiciones fisiológicas los campos eléctricos pueden manifestarse en forma de potenciales neuronales (potenciales de acción) o en forma de potenciales epiteliales transcelulares que son claramente distinguibles en las glándulas, dado su revestimiento con células epiteliales. La galvanotaxis tiene una gran relevancia en la embriogénesis, la regeneración tisular y la metástasis;^{43,44} controla, además, la remodelación del citoesqueleto mediante la promoción de la polimerización de túbulos de actina en la dirección en que la célula dirige su movimiento y regula la formación y ruptura de uniones entre la célula y la matriz extracelular a través del flujo intracelular direccionado de calcio.⁴⁵

Las evidencias experimentales sobre la respuesta galvanotáctica de las células cancerosas iniciaron con un reporte en el que Djamgoz, *et al.*⁴² mostraron que las células cancerosas de próstata responden a campos eléctricos exógenos, y que el sodio transportado por los canales Na_v regula esa respuesta celular. En ese estudio las líneas celulares Mat-Ly-Lu y AT-2 fueron sometidas a un campo eléctrico de fuerza fisiológica (0.1-4.0 Vcm⁻¹), y sola-

mente las células MAT-Ly-Lu respondieron al estímulo, migrando hacia el cátodo. Asimismo, la apertura de los canales Na_v , con veratridina, condujo al incremento de la respuesta galvanotáctica, lo cual fue revertido al incubar a las células con TTX.

Estas observaciones sugirieron que los canales Na_v modulaban la galvanotaxis en las células cancerosas altamente metastásicas, lo cual se corroboró al estudiar este fenómeno con líneas celulares de otros tipos de cáncer. Contrario a lo observado en el cáncer de próstata⁴² y de pulmón,⁴⁵ las células de cáncer de mama (MDA-MB-231) migran hacia el ánodo al ser expuestas a un campo eléctrico.^{13,46} Aunque este comportamiento también se ha reportado para otros tipos celulares, los mecanismos moleculares que determinan la polaridad del movimiento celular aun no se han identificado.

Algunas hipótesis que explican la relación entre los canales Na_v y la galvanotaxis plantean que como consecuencia de su actividad se pueden generar incrementos localizados en la concentración intracelular de calcio, mediados por la actividad de transportadores membranales,^{47,48} o por la liberación de pozas intracelulares.⁴⁹ El calcio libre podría activar a la protein-quinasa A (PKA) y de esta manera modular la fosforilación de componentes del citoesqueleto para modificar su estructura. Por otro lado, los canales Na_v provocarían directamente cambios conformacionales de la célula al interactuar físicamente con el citoesqueleto.²⁰

Exocitosis

El estudio de la capacidad de endocitosis-exocitosis de líneas celulares con diferentes potenciales metastásicos ha reflejado que aquéllas con un alto potencial invasivo presentan una mayor actividad endocítica-exocítica. Mycielska, *et al.*⁵⁰ mostraron que el bloqueo de los canales Na_v con TTX conduce a una disminución de la capacidad endocítica de las células altamente metastásicas (Mat-Ly-Lu); mientras que no ejerce el mismo efecto sobre las células no invasivas. Una misma tendencia se observó al estudiar las células de cáncer de mama MDA-MB-231, comparándolas con las MCF-7 de bajo potencial metastásico, en donde además la apertura de los canales Na_v con aconitina produjo un aumento de la endocitosis.¹³ Estos experimentos indican que los canales Na_v regulan positivamente la actividad secretora de las células cancerosas altamente metastásicas.

Asimismo, se ha mostrado que la concentración intracelular de sodio es importante para regular la

actividad secretora de algunas neuronas.⁵¹ Los mecanismos por los cuales la expresión funcional de canales Na_v promueve la exocitosis involucran el aumento en la concentración intracelular de sodio, así como la acidificación del pH perimembranal extracelular y la basificación del pH intracelular, lo cual es logrado a través de la modificación del funcionamiento de transportadores membranales Na^+/H^+ ,⁵² que lleva a la liberación de calcio de posas intracelulares y concluye con la modificación del tráfico vesicular mediante la activación de cinasas (PKC o CaM II) y la fosforilación de elementos del citoesqueleto de actina.

Regulación del pH perimembranal

Recientemente se han analizado las implicaciones patológicas de un entorno extracelular ácido en tumores comparado con las condiciones fisiológicas del tejido en el que se desarrollan; se encontró que la acidez extracelular desencadena varios eventos celulares que incrementan el potencial metastásico de las células cancerosas; entre ellos, una mayor expresión y secreción de proteasas,⁵³ una mayor capacidad angiogénica, y un mayor potencial de generar tumores secundarios,⁵⁴ lo cual sugiere que la acidificación del pH tumoral es crucial para el desarrollo de metástasis. En un estudio realizado por Gillet, *et al.*,³⁵ se encontró que la actividad de los canales Na_v , específicamente $\text{Na}_v1.5$, promueve la acidificación perimembranal de células de cáncer de mama y la degradación de la matriz extracelular, a través de la potenciación de la actividad de catepsinas de cisteína. El mecanismo por el cual los canales Na_v ejercen este efecto se discute a continuación.

Invasividad

Estudios electrofisiológicos con la técnica de *patch clamp* han demostrado que el potencial de membrana de las células cancerosas generalmente se encuentra despolarizado en comparación con células de tejido sano. Debido a la expresión de canales Na_v , dicha condición de potencial permite la generación de una corriente de ventana debida a la actividad estocástica de una pequeña fracción de la población total de canales Na_v , lo que resulta en un flujo reducido, pero constante de sodio hacia el citoplasma.^{21,24,29,35,40}

Hasta el momento no se han caracterizado vías de señalización intracelular en las que el sodio desempeñe un papel como segundo mensajero; sin embargo, una alta concentración intracelular de sodio

puede invertir el sentido del funcionamiento de intercambiadores de sodio acoplados a calcio, bicarbonato o protones; repercutiendo en el aumento de la concentración citoplasmática de calcio, el cual sí puede activar distintas vías de señalización. Se ha mostrado que este efecto ocurre en condiciones patológicas como esclerosis múltiple, anoxia y angiogénesis.^{47,55} En un estudio reciente se mostró que en células de cáncer de mama el canal $\text{Na}_v1.5$ y el intercambiador Na^+/H^+ tipo 1 (NHE1) colocalizan en balsas lipídicas membranales y acoplan su actividad para llevar a cabo la extrusión de hidrogeniones del citosol; generando en consecuencia la acidificación de la periferia celular,⁵² lo que conlleva a la potenciación de la actividad de las catepsinas B y S, encargadas de la degradación de proteínas de matriz extracelular.³⁵ De esta manera los canales Na_v contribuyen en la remodelación del contexto extracelular, facilitando la movilidad y la invasividad de las células cancerosas.

PAPEL DE LAS SUBUNIDADES REGULADORAS β DE LOS CANALES Na_v EN LA CAPACIDAD INVASIVA DE LOS CARCINOMAS

Otros mecanismos que explican la relación de los canales Na_v con la movilidad celular se asientan en su íntima relación con las subunidades reguladoras β . Las subunidades β pueden interactuar con múltiples proteínas intra y extracelulares, desempeñándose como moléculas de adhesión y funcionando como intérpretes de moléculas de señalización.^{20,36,37} Por medio de ellas los canales Na_v pueden interactuar con proteínas del citoesqueleto como la ankirina y la espectrina, o con proteínas extracelulares como las tenasinas C y R, o la neurofascina,^{20,36} y de esta manera formar complejos proteicos que modulan la adhesión con células adyacentes y con la matriz extracelular.

En el cáncer de mama las células con una baja capacidad invasiva expresan mayores niveles de subunidades auxiliares β y presentan una mayor fuerza de adhesión que las células altamente invasivas. En un estudio realizado por Chioni, *et al.*,³³ se mostró que el bloqueo de la expresión de la subunidad $\text{Na}_v\beta1$ con RNAs de interferencia provoca la disminución de la fuerza de adhesión de células pobremente metastásicas y como consecuencia el incremento de la migración celular. Por su parte, la expresión transitoria de la subunidad $\text{Na}_v\beta1$ en células altamente metastásicas condujo a un aumento de la fuerza de adhesión y la disminución de la movilidad celular.

En el cáncer de próstata los niveles de expresión de subunidades β son mayores en líneas celulares altamente metastásicas en comparación con aquellas débilmente metastásicas, y al igual que en el cáncer de mama, la subunidad auxiliar $\text{Na}_V \beta 1$ es la más abundante. Sin embargo, en el cáncer de próstata la subunidad α mayormente expresada es $\text{Na}_V 1.7$, lo que sugiere que el efecto sobre la adhesión celular debido a la interacción entre subunidades α y β de los canales Na_V puede ser dependiente de la combinación de subunidades expresadas en cada tipo celular. Por otra parte, el posible papel de las subunidades β en la capacidad invasiva de distintos tipos de cáncer como el cervicouterino aún queda por investigarse.

CONCLUSIONES

Los estudios realizados hasta el momento indican que la expresión funcional de los canales Na_V en células cancerosas es fundamental para el desarrollo del fenotipo metastásico. Los mecanismos a través de los cuales ejercen este efecto comienzan a dilucidarse, y existen dos grandes líneas de investigación

que son complementarias y que buscan explicar la relación entre su expresión y el incremento de la invasividad celular. La primera, y más desarrollada, se centra en la actividad de la subunidad α como principal activador de vías celulares que de forma indirecta culminan en el incremento de la concentración de calcio citoplasmático y la remodelación del entorno extracelular. La segunda involucra la participación de las subunidades auxiliares β que, además de regular la cantidad y la actividad de canales Na_V en la membrana celular, desempeñan un papel de moléculas de adhesión y regulan la fuerza con la que las células cancerosas se adhieren a su sustrato. En la figura 2 se resume de manera esquemática las evidencias que soportan ambas teorías.

El potencial de los canales Na_V como marcadores moleculares y blancos terapéuticos del cáncer es muy prometedor; aun cuando se tienen evidencias sobre la importancia de su actividad en el desarrollo de metástasis, todavía se desconocen muchos detalles sobre su expresión, funcionamiento, regulación y papel en vías de señalización de las células tumorales, por lo que es necesaria una mayor cantidad de estu-

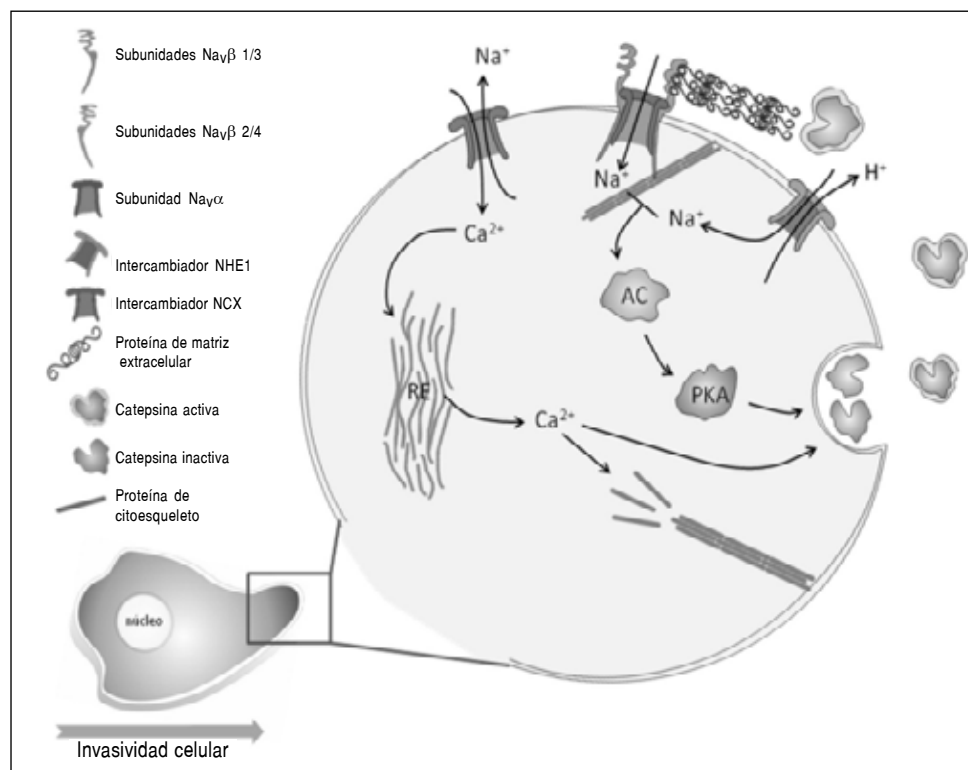


Figura 2. Mecanismos por los que los canales Na_V incrementan la invasividad de las células cancerosas. La célula genera invadopodios (regiones especializadas del citoesqueleto que modulan la adhesión celular; recuadro de figura, parte inferior izquierda) en el sentido en el que dirige su movimiento. En estas regiones membranales (amplificación) se ha reportado la coexpresión de canales Na_V y el intercambiador NHE1,⁵² cuya actividad acoplada promueve el incremento de la concentración intracelular de sodio $[\text{Na}]_i$, y la acidificación de la periferia extracelular. Una alta $[\text{Na}]_i$ estimula la actividad de la adenilato ciclasa,⁶⁰ y la cinasa de proteínas A (PKA), generando con ello una autorregulación positiva de su expresión y actividad.³⁷ El incremento en la concentración de H^+ en la región extracelular potencia la actividad de las catepsinas encargadas de degradar la matriz extracelular.³⁵ Asimismo, una alta $[\text{Na}]_i$ puede invertir el sentido del

cotransportador NCX,⁴⁸ lo que genera un aumento en la concentración de calcio, incrementando la exocitosis y la polimerización de proteínas del citoesqueleto en la dirección de movilidad celular. Las subunidades auxiliares β regulan la expresión membranar de las subunidad α e interactúan con proteínas de células adyacentes o de matriz extracelular para incrementar la fuerza de adhesión que la célula cancerosa establece con su entorno.

dios que permitan precisar su papel en la fisiología de la célula cancerosa y el desarrollo del fenotipo maligno.

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece al Dr. Juan Carlos Gómora-Martínez, investigador titular del Instituto de Fisiología Celular, UNAM, por sus comentarios críticos a este artículo. A la M.C.B. Yendi Lestrade-Rodal por su apoyo en la generación de la figura 2; así como al personal de la biblioteca del mismo Instituto por su apoyo en la colecta de los artículos incluidos en esta revisión.

REFERENCIAS

1. Heron M. Deaths: leading causes for 2007. *Natl Vital Stat Rep* 2011; 59: 1-95.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-74.
3. Pardo LA, Contreras-Jurado C, Zientkowska M, Alves F, Stühmer W. Role of voltage-gated potassium channels in cancer. *J Membr Biol* 2005; 3: 115-24.
4. Panner A, Wurster RD. T-type calcium channels and tumor proliferation. *Cell Calcium* 2006; 40: 253-9.
5. Lui VC, Lung SS, Pu JK, Hung KN, Leung GK. Invasion of human glioma cells is regulated by multiple chloride channels including ClC-3. *Anticancer Res* 2010; 11: 4515-24.
6. Klein M, Seeger P, Schuricht B, Alper SL, Schwab A. Polarization of Na(+)/H(+) and Cl(-)/HCO₃(-) exchangers in migrating renal epithelial cells. *J Gen Physiol* 2000; 115: 599-608.
7. Cuddapah VA, Sontheimer H. Ion channels and transporters [corrected] in cancer. 2. Ion channels and the control of cancer cell migration. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011; 301: C541-C549.
8. Kunzelmann K. Ion channels and cancer. *J Membr Biol* 2005; 205:159-73.
9. Papadopoulos MC, Saadoun S, Verkman AS. Aquaporins and cell migration. *Pflugers Arch* 2008; 456: 693-700.
10. Blackiston DJ, McLaughlin KA, Levin M. Bioelectric controls of cell proliferation: ion channels, membrane voltage and the cell cycle. *Cell Cycle* 2009; 8: 3519-28.
11. Prevarskaya N, Skryma R, Shuba Y. Ion channels and the hallmarks of cancer. *Trends Mol Med* 2010; 16: 107-21.
12. Bennett ES, Smith BA, Harper JM. Voltage-gated Na⁺ channels confer invasive properties on human prostate cancer cells. *Pflugers Arch* 2004; 447: 908-14.
13. Fraser SP, Diss JK, Chioni AM, et al. Voltage-gated sodium channel expression and potentiation of human breast cancer metastasis. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5381-9.
14. Yildirim S, Altun S, Gumushan H, et al. Voltage-gated sodium channel activity promotes prostate cancer metastasis in vivo. *Cancer Lett* 2012.
15. Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG. International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol Rev* 2005; 57: 397-409.
16. Catterall WA. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron* 2000; 26: 13-25.
17. Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG. International Union of Pharmacology. XXXIX. Compendium of voltage-gated ion channels: sodium channels. *Pharmacol Rev* 2003; 55: 575-8.
18. Goldin AL. Resurgence of sodium channel research. *Annu Rev Physiol* 2001; 63: 871-94.
19. Yu FH, Catterall WA. Overview of the voltage-gated sodium channel family. *Genome Biol* 2003; 4: 207.
20. Isom LL. The role of sodium channels in cell adhesion. *Front Biosci* 2002; 7: 12-23.
21. Roger S, Rollin J, Barascu A, et al. Voltage-gated sodium channels potentiate the invasive capacities of human non-small-cell lung cancer cell lines. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 774-86.
22. Cameron IL, Smith NK, Pool TB, Sparks RL. Intracellular concentration of sodium and other elements as related to mitogenesis and oncogenesis in vivo. *Cancer Res* 1980; 40: 1493-500.
23. Ouwerkerk R, Bleich KB, Gillen JS, Pomper MG, Bottomley PA. Tissue sodium concentration in human brain tumors as measured with ²³Na MR imaging. *Radiology* 2003; 227: 529-37.
24. Roger S, Besson P, Le Guennec JY. Involvement of a novel fast inward sodium current in the invasion capacity of a breast cancer cell line. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1616: 107-11.
25. Grimes JA, Fraser SP, Stephens GJ et al. Differential expression of voltage-activated Na⁺ currents in two prostatic tumour cell lines: contribution to invasiveness in vitro. *FEBS Lett* 1995; 369: 290-4.
26. Smith P, Rhodes NP, Shortland AP, et al. Sodium channel protein expression enhances the invasiveness of rat and human prostate cancer cells. *FEBS Lett* 1998; 423: 19-24.
27. Diss JK, Archer SN, Hirano J, et al. Expression profiles of voltage-gated Na(+) channel alpha-subunit genes in rat and human prostate cancer cell lines. *Prostate* 2001; 48: 165-78.
28. Fraser SP, Diss JK, Lloyd LJ, et al. T-lymphocyte invasiveness: control by voltage-gated Na⁺ channel activity. *FEBS Lett* 2004; 569: 191-4.
29. House CD, Vaske CJ, Schwartz AM, et al. Voltage-gated Na⁺ channel SCN5A is a key regulator of a gene transcriptional network that controls colon cancer invasion. *Cancer Res* 2010; 70: 6957-67.
30. Hernandez-Plata E, Ortiz CS, Marquina-Castillo B, et al. Overexpression of NaV 1.6 channels is associated with the invasion capacity of human cervical cancer. *Int J Cancer* 2012; 130: 2013-23.
31. Diaz D, Delgadillo DM, Hernandez-Gallegos E, et al. Functional expression of voltage-gated sodium channels in primary cultures of human cervical cancer. *J Cell Physiol* 2007; 210: 469-78.
32. Palmer CP, Mycielska ME, Burcu H, et al. Single cell adhesion measuring apparatus (SCAMA): application to cancer cell lines of different metastatic potential and voltage-gated Na⁺ channel expression. *Eur Biophys J* 2008; 37: 359-68.
33. Chioni AM, Brackenbury WJ, Calhoun JD, et al. A novel adhesion molecule in human breast cancer cells: voltage-gated Na⁺ channel beta1 subunit. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41: 1216-27.
34. Fraser SP, Ozerlat-Gunduz I, Onkal R, et al. Estrogen and non-genomic upregulation of voltage-gated Na(+) channel activity in MDA-MB-231 human breast cancer cells: role in adhesion. *J Cell Physiol* 2010; 224: 527-39.
35. Gillet L, Roger S, Besson P, et al. Voltage-gated Sodium Channel Activity Promotes Cysteine Cathepsin-dependent Invasiveness and Colony Growth of Human Cancer Cells. *J Biol Chem* 2009; 284: 8680-91.
36. Malhotra JD, Kazen-Gillespie K, Hortsch M, Isom LL. Sodium channel beta subunits mediate homophilic cell adhesion and re-

- cruit ankyrin to points of cell-cell contact. *J Biol Chem* 2000; 275: 11383-8.
37. Brackenbury WJ, Davis TH, Chen C, et al. Voltage-gated Na⁺ channel beta1 subunit-mediated neurite outgrowth requires Fyn kinase and contributes to postnatal CNS development in vivo. *J Neurosci* 2008; 28: 3246-56.
 38. Fraser SP, Salvador V, Manning EA, et al. Contribution of functional voltage-gated Na⁺ channel expression to cell behaviors involved in the metastatic cascade in rat prostate cancer: I. Lateral motility. *J Cell Physiol* 2003; 195: 479-87.
 39. Pan H, Djamgoz MB. Biochemical constitution of extracellular medium is critical for control of human breast cancer MDA-MB-231 cell motility. *J Membr Biol* 2008; 223: 27-36.
 40. Fulgenzi G, Graciotti L, Faronato M, et al. Human neoplastic mesothelial cells express voltage-gated sodium channels involved in cell motility. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 1146-59.
 41. Schwab A. Function and spatial distribution of ion channels and transporters in cell migration. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: F739-F747.
 42. Djamgoz MBA, Mycielska M, Madeja Z, et al. Directional movement of rat prostate cancer cells in direct-current electric field: involvement of voltage-gated Na⁺ channel activity. *J Cell Sci* 2001; 114: 2697-705.
 43. Nuccitelli R. A role for endogenous electric fields in wound healing. *Curr Top Dev Biol* 2003; 58: 1-26.
 44. Mycielska ME, Djamgoz MB. Cellular mechanisms of direct-current electric field effects: galvanotaxis and metastatic disease. *J Cell Sci* 2004; 117: 1631-9.
 45. Yan X, Han J, Zhang Z, et al. Lung cancer A549 cells migrate directionally in DC electric fields with polarized and activated EGFRs. *Bioelectromagnetics* 2009; 30: 29-35.
 46. Pu J, McCaig CD, Cao L, et al. EGF receptor signalling is essential for electric-field-directed migration of breast cancer cells. *J Cell Sci* 2007; 120: 3395-403.
 47. Craner MJ, Newcombe J, Black JA, et al. Molecular changes in neurons in multiple sclerosis: altered axonal expression of Nav1.2 and Nav1.6 sodium channels and Na⁺/Ca²⁺ exchanger. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 8168-73.
 48. Andrikopoulos P, Baba A, Matsuda T, et al. Ca²⁺ influx through reverse mode Na⁺/Ca²⁺ exchange is critical for vascular endothelial growth factor-mediated extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2 activation and angiogenic functions of human endothelial cells. *J Biol Chem* 2011; 286: 37919-31.
 49. Ishibashi H, Dinudom A, Harvey KF, Kumar S, Young JA, Cook DI. Na⁺-H⁺ exchange in salivary secretory cells is controlled by an intracellular Na⁺ receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 9949-53.
 50. Mycielska ME, Fraser SP, Szatkowski M, Djamgoz MB. Contribution of functional voltage-gated Na⁺ channel expression to cell behaviors involved in the metastatic cascade in rat prostate cancer: II. Secretory membrane activity. *J Cell Physiol* 2003; 195: 461-9.
 51. Stys PK. White matter injury mechanisms. *Curr Mol Med* 2004; 4: 113-30.
 52. Brisson L, Gillet L, Calaghan S, et al. Na(V)1.5 enhances breast cancer cell invasiveness by increasing NHE1-dependent H(+) efflux in caveolae. *Oncogene* 2011; 30: 2070-6.
 53. Bourguignon LY, Singleton PA, Diedrich F, et al. CD44 interaction with Na⁺-H⁺ exchanger (NHE1) creates acidic microenvironments leading to hyaluronidase-2 and cathepsin B activation and breast tumor cell invasion. *J Biol Chem* 2004; 279: 26991-7007.
 54. Rofstad EK, Mathiesen B, Kindem K, Galappathi K. Acidic extracellular pH promotes experimental metastasis of human melanoma cells in athymic nude mice. *Cancer Res* 2006; 66: 6699-707.
 55. Andrikopoulos P, Fraser SP, Patterson L, et al. Angiogenic functions of voltage-gated Na⁺ Channels in human endothelial cells: modulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling. *J Biol Chem* 2011; 286: 16846-60.
 56. Ou SW, Kameyama A, Hao LY, et al. Tetrodotoxin-resistant Na⁺ channels in human neuroblastoma cells are encoded by new variants of Nav1.5/SCN5A. *Eur J Neurosci* 2005; 22: 793-801.
 57. Gao R, Shen Y, Cai J, et al. Expression of voltage-gated sodium channel alpha subunit in human ovarian cancer. *Oncol Rep* 2010; 23: 1293-9.
 58. Diss JK, Stewart D, Pani F, Foster CS, Walker MM, Patel A, Djamgoz MB. A potential novel marker for human prostate cancer: voltage-gated sodium channel expression in vivo. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005; 8: 266-73.
 59. Diss JK, Fraser SP, Walker MM, et al. Beta-subunits of voltage-gated sodium channels in human prostate cancer: quantitative in vitro and in vivo analyses of mRNA expression. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008; 11: 325-33.
 60. Cooper DM, Schell MJ, Thorn P, Irvine RF. Regulation of adenylyl cyclase by membrane potential. *J Biol Chem* 1998; 273: 27703-7.

Reimpresos:

M. en C. Everardo Hernández-Plata

Departamento de Neuropatología Molecular

División de Neurociencias

Instituto de Fisiología Celular,

Universidad Nacional Autónoma de México.

04510, México, D.F.

Tel.: (5255) 5622-5752

Fax: (5255) 5622-5607

Correo electrónico: ehplata@email ifc.unam.mx

Recibido el 4 de junio 2012.

Aceptado el 9 de octubre de 2012.