



## Piezo1 y el poder de “La Fuerza” en la lucha contra el cáncer

Por: Emiliano Covarrubias-Lobatón <sup>1,2,\*</sup> y Enoch Luis <sup>2,3,\*\*</sup>

\* [jesus.covarrubias90@gmail.com](mailto:jesus.covarrubias90@gmail.com)

\*\* [enoch@ifc.unam.mx](mailto:enoch@ifc.unam.mx)

<sup>1</sup>Posgrado de Ciencias Bioquímicas, UNAM.

<sup>2</sup>Laboratorio Nacional de Canalopatías, Instituto de Fisiología Celular, UNAM

<sup>3</sup>Cátedras CONAHCYT – Instituto de Fisiología Celular, UNAM

Estamos, prácticamente, seguros que cuando George Lucas desarrolló el Universo cinematográfico de *Star Wars*<sup>TM</sup> no tenía ni idea del impacto que generaría ni mucho menos que sus personajes estarían relacionados con la investigación biomédica, especialmente en el ámbito del cáncer. Debido a un grupo de investigadores que, desde el 2015, comenzaron a desarrollar una serie de compuestos cuyos nombres hacen referencia a personajes de dicho universo, tales como Yoda1 y Dooku1 (Figura 1). Estas moléculas son capaces de interactuar con el canal iónico Piezo1 (del griego *píesi*, que significa presión) y conocido así por activarse por estímulos mecánicos, así que sus nombres fueron asignados según la interacción que generan. Yoda1 es un *agonista*, es decir, que es capaz de activar al canal y generar un “efecto modulador positivo” (aumenta el funcionamiento). El desarrollo del modelaje químico llevó a que otro grupo de investigadores, en el 2018, buscaran compuestos *antagonistas* (sustancia que produce un efecto contrario al del agonista). Encontraron una estructura similar a Yoda1, pero capaz de impedir sus efectos, y lo nombraron Dooku1, que ahora es considerado el antagonista clásico de Piezo1 (1, 2). A estos compuestos les siguieron otros agonistas conocidos como Jedi1 y Jedi2, los cuales funcionan como agonistas químicos del canal.

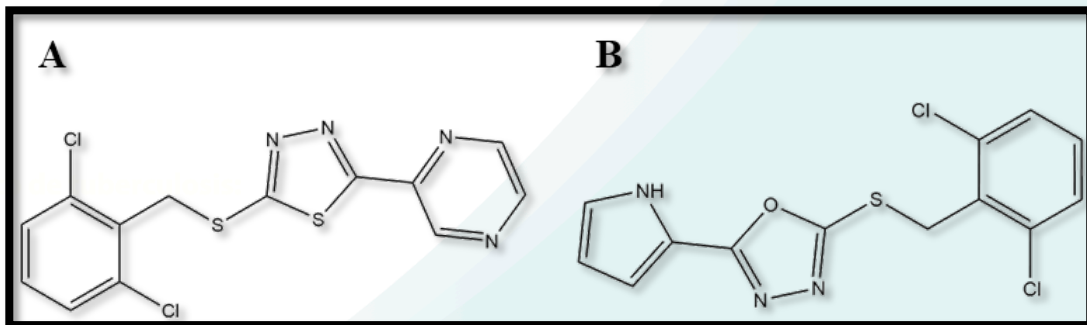


Figura 1. Estructura Química de los Compuestos (A) Yoda1 y (B) Dooku1

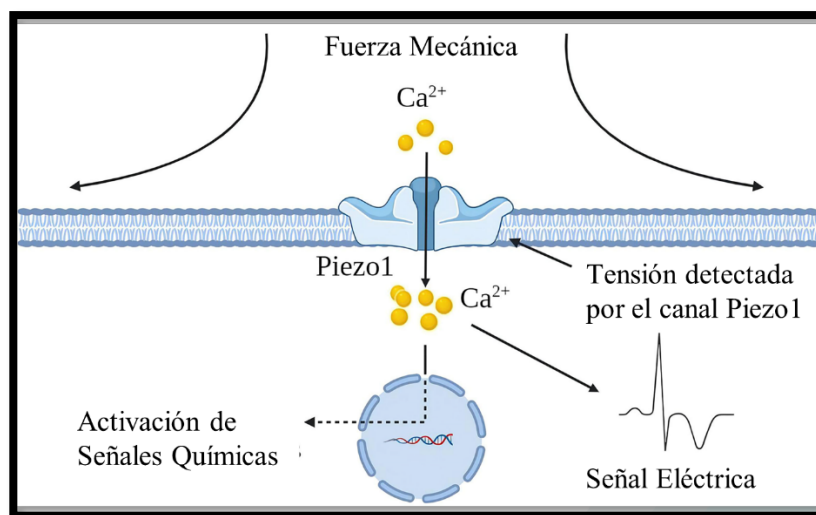
**Piezo1 y el poder de “La Fuerza” en la lucha contra el cáncer**

Pero antes de profundizar un poco más en cómo estos compuestos pueden ayudar a estudiar el papel del canal Piezo1 en el cáncer, nos gustaría definir algunos conceptos importantes. Los canales iónicos son proteínas que se encuentran en todas las células del cuerpo, estas están principalmente incrustadas en todo el espesor de la membrana celular, donde adoptan diversas formas, y lo que los define es la propiedad de formar poros en las membranas a través de los cuales pueden moverse diversos elementos con carga (iones), lo que ayuda a la célula a regular las concentraciones de iones tales como el sodio, potasio, calcio y cloro. Estos movimientos de iones son muy importantes para diversos procesos. Por ejemplo, la actividad eléctrica y química entre neuronas se logra a través de la activación de canales iónicos. El corazón necesita saber cuándo contraerse, y esta información se recibe (al igual que en las neuronas) gracias a los canales iónicos permeables al sodio. Además, necesita que los canales de calcio permitan su entrada para generar la contracción y bombear sangre a todo el organismo. Los canales también son necesarios para la contracción muscular, la sensación térmica, la absorción de nutrientes y muchas funciones más que no somos capaces de resumir aquí (3).

Como se mencionó anteriormente, los canales forman poros en la membrana, pero estos poros no están constantemente abiertos. Un canal iónico posee dos estados conformacionales básicos: el estado conductor (abierto) que permite el movimiento de iones y el estado no conductor (cerrado o inactivado) que no lo permite. Es así como, la gran mayoría de los canales solo pueden estar en modo abierto cuando se encuentra ante un estímulo adecuado. Dependiendo de la naturaleza del estímulo los canales han sido clasificados como canales activados por estímulos químicos, por cambios en el voltaje a través de la membrana celular, y por estímulos físicos (temperatura y presión). Piezo1 pertenece a éstos últimos, puesto que es activado un canal por estímulos mecánicos de diferente naturaleza, desde estiramiento, presión, succión, etc. Además de estímulos mecánicos, Piezo1 (pero no Piezo2) también puede ser activado por estímulos químicos (moléculas sintéticas: Yoda1, Jedi1, etc.), por lo que el canal también puede ser considerado un canal polimodal (vía con múltiples funciones). El descubrimiento de los canales Piezo1 y Piezo2 fue un hito en la fisiología sensorial, debido a que los mecanismos moleculares hacen posible detectar estímulos mecánicos en neuronas sensoriales que no se conocían en detalle (4). Dicho trabajo fue galardonado con el premio Nobel de Fisiología o Medicina del 2021.

## Piezo1 y el poder de “La Fuerza” en la lucha contra el cáncer

Estructuralmente, los canales Piezo1 y Piezo2 son proteínas grandes, un canal funcional se forma por el ensamble de 3 subunidades idénticas, cada subunidad posee alrededor de 2500 aminoácidos. Debido a que son capaces de detectar cambios de presión, una vez que detectan este estímulo mecánico se abren, permitiendo la entrada de calcio hacia las células para generar las señalizaciones químicas y eléctricas correspondientes (Figura 2). Cabe destacar que los canales Piezo no se encuentran solo en la piel, también se han observado en otros tejidos (que están sometidos a diversos tipos de estímulos mecánicos) como cerebro, cartílagos, pulmones, intestino, vías urinarias, inclusive ayudan a regular la presión arterial al encontrarse en los glóbulos rojos y el sistema vascular (aparato circulatorio).



**Figura 2.** Activación y Señalización del canal Piezo1. Adaptado de (Liu et al., 2022) (5).

Sin embargo, más allá del gusto de estos grupos de científicos por *Star Wars*<sup>TM</sup>, existe una razón *técnica* para nombrar estos compuestos de esta manera y es que los canales Piezo, al momento de detectar los estímulos mecánicos, en realidad perciben la “Fuerza” que se ejerce sobre la membrana celular, lo que los modifica y les permite abrirse. Es este pequeño tecnicismo lo que permitió el juego de palabras de canales activados por la fuerza (haciendo referencia a la “fuerza” que Jedis y Siths usan en el universo de *Star Wars*<sup>TM</sup>) (6).

**Piezo1 y el poder de “La Fuerza” en la lucha contra el cáncer**

Hemos discutido un poco más sobre qué es un canal iónico, y en especial los Piezo, ¿qué tienen que ver con el cáncer? Pues, mucho, en años recientes se ha investigado el papel de los canales iónicos en el cáncer; cuando una enfermedad o padecimiento está relacionado con canales iónicos, se utiliza el término *canalopatía*. Sin embargo, la importancia de los canales iónicos en las enfermedades oncológicas ha llevado al desarrollo del término de *oncocanalopatía*. Investigadores como Luis Pardo han observado que los canales iónicos pueden estar implicados en el cáncer, mostrando patrones de sobreexpresión (hay muchos más de los que normalmente hay), con una localización aberrante (se encuentran en lugares donde no deberían estar), con una *ganancia de función* (funcionan “más” de lo habitual) o regulados a la baja (efectos contrarios a los tres anteriores). Debido a estas características, los canales iónicos se han convertido en objeto de estudio, ya que su modulación farmacológica (controlar efectos con medicamentos) podría representar grandes avances en la lucha contra el cáncer (7, 8).

Como resultado, se ha observado que los canales Piezo se encuentran con una mayor actividad en diversos tipos de cáncer como: gástrico, de próstata, mama, vejiga, osteosarcoma (un tipo de cáncer de hueso) y glioma (un tipo de cáncer de cerebro); mientras que se ha observado una menor actividad en el cáncer de pulmón. En todos estos tipos de cáncer se ha observado su participación en diversos procesos como la migración celular, que pueden traducirse en la capacidad de una neoplasia de generar metástasis (diseminación a otras partes del organismo), viabilidad (que representa la capacidad de las células para sobrevivir), proliferación (la *reproducción descontrolada* de las células, característica de cáncer), angiogénesis (la capacidad de generar más vasos sanguíneos con el fin de que le lleguen más nutrientes al tejido maligno), entre otros procesos (9, 10).

Dado todo lo mencionado anteriormente y nuestro conocimiento general sobre los canales iónicos, algunas de las funciones en las que están involucrados tanto en condiciones normales como en patologías como el cáncer, tenemos un mayor conocimiento sobre los canales Piezo y las moléculas que pueden activarlos o bloquearlos. Algunos investigadores se han planteado utilizarlos para observar cómo afectan las características previamente mencionadas, encontrando respuestas algo variables. En algunos tipos de cáncer, el uso de Yoda1 resulta útil, ya que estimula al canal e impide la migración, proliferación y supervivencia prolongada de las células, mientras que en otros casos es conveniente bloquearlos (11, 12).

**Piezo1 y el poder de “La Fuerza” en la lucha contra el cáncer**

Algo que sí se sabe con certeza, es que los canales Piezo, aún en condiciones fisiológicas normales, son capaces de regular la migración, un aspecto clave en el caso de células cancerígenas, ya que dependiendo de la presión que son capaces de detectar, determinan los mecanismos moleculares que regulan su migración, lo que puede resultar en la formación de protuberancias o pseudópodos, según reportan algunos investigadores (13, 14).

Dado lo anterior, todavía es demasiado pronto para establecer una terapia farmacológica con estos compuestos. Sin embargo, los resultados parecen ser alentadores. Es importante destacar, que cada tipo de cáncer es distinto y se debe estudiar de manera independiente, teniendo en cuenta muchos factores. Sin embargo, algo de lo que estamos seguros es que George Lucas y el universo de *Star Wars*<sup>TM</sup> han contribuido en cierta forma a la investigación contra el cáncer, y tú ¿en qué te basarías para nombrar algún descubrimiento? Y que la fuerza te acompañe.

**REFERENCIAS**

1. Evans, E. L., Cuthbertson, K., Endesh, N., Rode, B., Blythe, N. M., Hyman, A. J., Hall, S. J., Gaunt, H. J., Ludlow, M. J., Foster, R., & Beech, D. J. 2018. Yoda1 analogue (Dooku1) which antagonizes Yoda1-evoked activation of Piezo1 and aortic relaxation. *British Journal of Pharmacology*, 175(10), 1744–1759. <https://doi.org/10.1111/bph.14188>
2. Syeda, R., Xu, J., Dubin, A. E., Coste, B., Mathur, J., Huynh, T., Matzen, J., Lao, J., Tully, D. C., Engels, I. H., Petrassi, H. M., Schumacher, A. M., Montal, M., Bandell, M., & Patapoutian, A. 2015. Chemical activation of the mechanotransduction channel Piezo1. *ELife*, 4. <https://doi.org/10.7554/eLife.07369>
3. Anaya-Hernández, A., & Luis, E. 2023. Visión general sobre canales iónicos. En *Canales iónicos: una visión desde la enfermedad*. Ed. Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Puebla (CONCYTEP). <https://concytep.gob.mx/publicaciones/libro-c-1-2023-04-19-canales-ionicos-una-vision-desde-la-enfermedad#1>
4. Coste, B., Mathur, J., Schmidt, M., Earley, T. J., Ranade, S., Petrus, M. J., Dubin, A. E., & Patapoutian, A. (2010). Piezo1 and Piezo2 Are Essential Components of Distinct Mechanically Activated Cation Channels. *Science*, 330(6000), 55–60. <https://doi.org/10.1126/science.1193270>
5. Liu, H., Hu, J., Zheng, Q., Feng, X., Zhan, F., Wang, X., Xu, G., & Hua, F. 2022. Piezo1 Channels as Force Sensors in Mechanical Force-Related Chronic Inflammation. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.816149>

**Piezo1 y el poder de “La Fuerza” en la lucha contra el cáncer**

## REFERENCIAS

6. Fang, X.-Z., Zhou, T., Xu, J.-Q., Wang, Y.-X., Sun, M.-M., He, Y.-J., Pan, S.-W., Xiong, W., Peng, Z.-K., Gao, X.-H., & Shang, Y. 2021. Structure, kinetic properties and biological function of mechanosensitive Piezo channels. *Cell & Bioscience*, 11(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00522-z>
7. Litan, A., & Langhans, S. A. 2015. Cancer as a channelopathy: ion channels and pumps in tumor development and progression. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00086>
8. Pardo, L. A., del Camino, D., Sánchez, A., Alves, F., Brüggemann, A., Beckh, S., & Stühmer, W. 1999. Oncogenic potential of EAG K<sup>+</sup> channels. *The EMBO Journal*, 18(20), 5540–5547. <https://doi.org/10.1093/emboj/18.20.5540>
9. Dombroski, J. A., Hope, J. M., Sarna, N. S., & King, M. R. 2021. Channeling the Force: Piezo1 Mechanotransduction in Cancer Metastasis. *Cells*, 10(11), 2815. <https://doi.org/10.3390/cells10112815>
10. Zhu, B., Qian, W., Han, C., Bai, T., & Hou, X. 2021. Piezo 1 activation facilitates cholangiocarcinoma metastasis via Hippo/YAP signaling axis. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 24, 241–252. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.02.026>
11. De Felice, D., & Alaimo, A. 2020. Mechanosensitive Piezo Channels in Cancer: Focus on altered Calcium Signaling in Cancer Cells and in Tumor Progression. *Cancers*, 12(7), 1780. <https://doi.org/10.3390/cancers12071780>
12. Zhao, F., Zhang, L., Wei, M., Duan, W., Wu, S., & Kasim, V. 2022. Mechanosensitive Ion Channel PIEZO1 Signaling in the Hall-Marks of Cancer: Structure and Functions. *Cancers*, 14(19), 4955. <https://doi.org/10.3390/cancers14194955>
13. Canales Coutiño, B., & Mayor, R. 2021. Mechanosensitive ion channels in cell migration. *Cells & Development*, 166, 203683. <https://doi.org/10.1016/j.cdev.2021.203683>
14. Srivastava, N., Traynor, D., Piel, M., Kabla, A. J., & Kay, R. R. 2020. Pressure sensing through Piezo channels controls whether cells migrate with blebs or pseudopods. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(5), 2506–2512. <https://doi.org/10.1073/pnas.1905730117>

**Cita este artículo como:** Covarrubias-Lobatón, E y Luis, E. 2023. Piezo1 y el poder de “La Fuerza” en la lucha contra el cáncer. *Revista Peruana de Divulgación Científica en Genética y Biología Molecular* [en línea]. Lima: Editorial IGBM, 2023(1): 47–52. ISSN: 2415–234X.

Disponible en: <http://igbmgenetica.com/revista-rdgbm/>