

Identificación del efecto del flavonoide quercetina en los procesos biológicos del ciclo celular y la apoptosis a través del modelamiento de la red biológica de una célula tumoral.

Valeria Andrea Bravo^{1 3}, Diana Carolina Clavijo^{1 2}, Mauricio Alberto Quimbaya^{1 2}

¹ Programa de Biología, Departamento de Ciencias Naturales y Matemáticas. Facultad de Ingeniería y Ciencias. Pontificia Universidad Javeriana Cali.

² Instituto de Investigación en Ciencias Ómicas - iOMICAS. Pontificia Universidad Javeriana Cali

³ Autor para correspondencia.

Resumen: Las células se comunican constantemente con su entorno a través de vías de señalización que regulan el ciclo celular y la apoptosis, controlando así el crecimiento y la muerte celular. Sin embargo, en el cáncer, las alteraciones genéticas hacen que las células ignoren estas señales, lo que lleva a un crecimiento descontrolado. En este contexto, los oncogenes y los genes supresores de tumores (TSG) son fundamentales. Las características más reconocidas del cáncer incluyen la independencia de factores de crecimiento y la insensibilidad a señales antiapoptóticas. Las terapias convencionales ofrecen esperanza, pero a menudo generan resistencia a los medicamentos. Por ello, se están explorando tratamientos alternativos, como compuestos bioactivos derivados de plantas que pueden ofrecer propiedades anticancerígenas y mejorar la eficacia de las terapias, minimizando los efectos adversos. El flavonoide quercetina, ha mostrado potencial para inhibir la proliferación celular en diversos tipos de cáncer. Este estudio evaluó desde una mirada sistémica la influencia de la quercetina en el ciclo celular y la apoptosis en células cancerígenas. Se reconstruyó un modelo biológico que cuenta con 1111 reacciones, 282 proteínas y 208 genes relacionados con estos procesos. Las vías implicadas, como MAPK/ERK y PI3K/AKT/mTOR, reflejan las alteraciones típicas del cáncer, como la sobreexpresión de oncogenes y la inactivación de TSG. La quercetina interfiere positivamente con proteínas proapoptóticas (BAX, CASPASA 3 y p53) y negativamente con ciclinas y proteínas antiapoptóticas (BCL-2, BCL-XL). Incrementado así la proliferación y frenando el ciclo celular en células cancerígenas, destacando su potencial como regulador de procesos celulares alterados en el cáncer.

Introducción: Las células son sistemas dinámicos que dependen de vías de señalización interconectadas para su correcto funcionamiento, regulando procesos esenciales como el ciclo celular y la apoptosis. Estos mecanismos pueden fallar, favoreciendo el desarrollo de patologías como el cáncer. El cáncer es impulsado por dos tipos de genes: los oncogenes y

los genes supresores de tumores [1,2]. A nivel global, es una de las principales causas de muerte, siendo el cáncer colorrectal (CCR) uno de los más prevalentes.

Las terapias tradicionales, como la quimioterapia, presentan limitaciones y efectos adversos [3]. Esto ha llevado a explorar tratamientos alternativos como los fitoquímicos, incluyendo la quercetina. Este compuesto, presente en diversas plantas, posee propiedades antioxidantes y antiproliferativas, y ha demostrado inhibir procesos clave en la progresión del cáncer [4-5].

Para dar un mayor abordaje a la complejidad del cáncer se busca utilizar el enfoque de la biología de sistemas. Esta disciplina busca entender los procesos biológicos a nivel holístico mediante el uso de modelos computacionales biológico-matemáticos que simulan interacciones celulares complejas [6]. Dichos modelos permiten analizar cómo agentes terapéuticos como la quercetina pueden impactar vías de señalización relacionadas con la proliferación celular y la apoptosis, abriendo nuevas posibilidades para el desarrollo de tratamientos más efectivos y específicos.

Fundamentación Teórica: Las terapias convencionales para el tratamiento del cáncer de colon, como la quimioterapia, la radioterapia y la escisión parcial del órgano, han demostrado ser efectivas en algunos casos; sin embargo, presentan efectos adversos significativos. Los agentes quimioterapéuticos, como el oxaliplatino y el bevacizumab, afectan tanto a células tumorales como a células sanas, lo que genera toxicidad sistémica. Además, con el tiempo, las células tumorales pueden desarrollar resistencia a los medicamentos, limitando la efectividad de los tratamientos y aumentando el riesgo de recaídas [7].

En este contexto, los fitoquímicos han emergido como alternativas prometedoras. Estos compuestos, como la quercetina, poseen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que pueden modular vías de señalización clave implicadas en la progresión del cáncer [8]. Además, su origen natural y menor toxicidad los convierten en candidatos atractivos para combinarlos con terapias tradicionales, mejorando la efectividad sin aumentar significativamente los efectos secundarios.

Por otro lado, el uso del modelamiento biológico computacional permite simular y predecir el comportamiento de sistemas complejos como las células tumorales bajo diferentes condiciones. Este enfoque facilita el análisis de redes de regulación génica, la identificación de dianas terapéuticas y la evaluación del impacto de compuestos como la quercetina. En particular, modelos holísticos, basados en la biología de sistemas, permiten evaluar los efectos de estos agentes en procesos fundamentales como el ciclo celular y la apoptosis, ofreciendo una visión del potencial terapéutico de los fitoquímicos [9].

Resultados: Este estudio parte del trabajo de Loaiza y colaboradores (2021) y tiene como objetivo evaluar los efectos de la quercetina sobre el ciclo celular y la apoptosis en células tumorales. La metodología se divide en cuatro fases:

Búsqueda y recolección de información: Se utilizaron bases de datos como PubMed, Scopus y ScienceDirect para obtener información sobre las alteraciones de genes o proteínas que suceden en la enfermedad del cáncer y como se relaciona la quercetina con estas moléculas al interior de la célula. También se consultaron modelos biológicos en Biomodels para entender mejor las interacciones moleculares involucradas.

Modelado de la red biológica: Se reconstruyó un modelo biológico utilizando el software CellDesigner, que representaba el ciclo celular y la apoptosis en células tumorales. Este modelo contiene 803 especies biológicas y 1111 reacciones, incorporando proteínas y genes relacionados con la regulación celular. Se asumieron tres compartimientos celulares (núcleo, citoplasma y espacio intermembrana) y se utilizó un enfoque determinístico, basado en ecuaciones diferenciales ordinarias (ODEs), para modelar las reacciones celulares. El modelo permitió representar alteraciones clave en vías de señalización como las de caspasas, Wnt/ β -catenina, PI3K/AKT/mTOR, p53, NF- κ B y MAPK/ERK, influenciadas por mutaciones y sobreexpresión de genes como EGFR, RAS, AKT y STAT3.

Simulaciones con quercetina: Se diseñaron siete escenarios de simulación con diferentes concentraciones de quercetina (0 μ M, 20 μ M, 40 μ M, 60 μ M, 70 μ M, 80 μ M, 90 μ M) para observar su efecto sobre las proteínas involucradas en el ciclo celular y la apoptosis en comparación con un modelo de célula sana previamente reportado. La quercetina mostró efectos proapoptóticos y antiproliferativos, modulando interacciones entre proteínas clave del ciclo celular y apoptosis. En particular, inhibió la progresión del ciclo celular en las fases G1, G1/S y G2/M, al afectar las proteínas Ciclina-D1, Ciclina-E/CDK2, y Ciclina-A/CDK2. Además, promovió la activación de proteínas proapoptóticas como Bax y Bad, lo que facilitó la liberación de citocromo C y la activación de caspasas 9 y 3, induciendo apoptosis en células tumorales. Los resultados mostraron que la concentración de quercetina influenció la proporción de células que entraron en apoptosis, observándose un aumento en la apoptosis conforme aumentaba la concentración de quercetina, mientras que la proliferación celular se estabilizaba.

Resultado de la comparación del efecto de la quercetina en células sanas y tumorales:

En el modelo de célula sana, no se observaron cambios significativos en las concentraciones de Ciclina-D1, Ciclina-E, Ciclina-A, Ciclina-B, CDC25, WEE1, ni en las proteínas proapoptóticas (BAX, BAD, CITOCROMO C, APAF-1, CASPASA 3, CASPASA 9). Tampoco se encontraron alteraciones en las proteínas antiapoptóticas (BCL2, BCLXL, MCL1). Por el contrario, en el modelo de célula cancerígena, se observó una detención efectiva del ciclo celular y una activación de la apoptosis.

Discusión y Conclusiones: Los resultados reflejan que los procesos celulares del ciclo celular y la apoptosis sufren alteraciones debido a la sobreexpresión de oncogenes y la inactivación de genes supresores de tumores, lo que contribuye a la proliferación celular descontrolada y la evasión de la apoptosis.

El modelo refleja cómo estas alteraciones se evidencian mediante mecanismos específicos: mutaciones que hiperactivan genes como EGFR, RAS y PI3K; y la inactivación de proteínas reguladoras como PTEN y p53. Además, se identifican dinámicas críticas, como la acumulación de mutaciones en las vías PI3K/AKT/mTOR, NF- κ B y MAPK/ERK, que resultan en un desequilibrio entre señales pro-apoptóticas y anti-apoptóticas.

La quercetina se destaca como una molécula moduladora capaz de intervenir en estas alteraciones, favoreciendo la regulación del ciclo celular y la apoptosis. Este compuesto demuestra un potencial terapéutico al inhibir proteínas clave asociadas a la proliferación celular desmedida y al mismo tiempo potenciar proteínas pro-apoptóticas, lo que sugiere su capacidad para revertir parcialmente los efectos de las alteraciones en las células tumorales.

Además, la quercetina muestra un efecto selectivo en células sanas no altera significativamente el ciclo celular e incluso lo incrementa y no activa la apoptosis debido a mecanismos compensatorios regulados por p53.

En conclusión, en células cancerígenas el flavonoide quercetina tiene la capacidad de inducir el arresto del ciclo celular inhibiendo de manera efectiva a las ciclinas y a las ciclinas dependientes de quinasas (CDKs). Este comportamiento da como resultado la detención y estabilización de la proliferación celular, impidiendo el avance descontrolado a través de las fases del ciclo celular. En paralelo, la quercetina también interactúa con el proceso celular de la apoptosis mostrando un efecto positivo en la actividad de proteínas proapoptóticas y un efecto negativo en las proteínas antiapoptóticas esto conlleva a que el proceso celular de la apoptosis no tenga detención y su activación se incrementa a tal punto que supere al ciclo celular llevando a las células cancerosas a la muerte inmediata. Además, se debe resaltar que el flavonoide quercetina presenta comportamientos opuestos cuando se trata de células sanas y células cancerígenas, mostrando un incremento en la apoptosis y una detención del ciclo celular en células cancerígenas y por el contrario una detención y disminución de la apoptosis y un aumento del ciclo celular en células sanas. Esta respuesta selectiva de la interacción quercetina-célula, propone al flavonoide como un blanco de estudio prometedor para tratamientos contra la progresión del cáncer.

Referencias:

1. Pucci, B., Kasten, M., & Giordano, A. Cell cycle and apoptosis. *Neoplasia*, 2(4), (2000). 291- 299.
2. Anand, U., Dey, A., Singh Chandel, A. K., Sanyal, R., Mishra, A., Pandey, D. K., De Falco, V., Upadhyay, A., Kandimalla, R., Chaudhary, A., Dhanjal, J. K., Dewanjee, S., Vallamkondu, J., & Pérez de la Lastra, J. M. Cancer chemotherapy

and beyond: Current status, drug candidates, associated risks, and progress in targeted therapeutics. *Genes & Diseases*, 10(4), (2023). 1367-1401.

3. Organización Mundial de la Salud. (2024, febrero 1). Global cancer burden growing amidst mounting need for services. Recuperado de <https://www.who.int/es/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>
4. Ahmad, R., & Ghosh, P. A systematic investigation on flavonoids, catechin, β -sitosterol, and lignin glycosides from *Saraca asoca* (ashoka) having anti-cancer and antioxidant properties with no side effects. *Journal of the Indian Chemical Society*. (2022). 99(1).
5. Tezerji, S., Nazari, F., Abdolazimi, H., Fallah, A., & Talaei. Effects of quercetin on apoptosis and proliferation of colon cancer cells in a rat model of disease. *Clinical Nutrition* 16 ESPEN, 48, (2022). 441-445.
6. Keerti, Y., & Kumar Singh, A. A systems biology approach towards oral cancer using computational tools and techniques. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. (2022).
7. Nenclares, P., & Harrington, K. J. The biology of cancer. *Medicine*, 48(2), (2020). 67-72.
8. Vafadar, A., Shabaninejad, Z., Movahedpour, A., et al. Quercetin and cancer: New insights into its therapeutic effects on ovarian cancer cells. *Cell Bioscience*, 10, (2020). 32.
9. Funahashi, A., Tanimura, N., Morohashi, M., & Kitano, H. CellDesigner: A process diagram editor for gene-regulatory and biochemical networks. *Biosilico*, 1, (2003). 159-162.