

INVEST. CIEN. UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
INVEST. CIEN. UNIVERSIDAD DE GRANADA  
INVEST. CIEN. EMPLEO, IRIPI



1) Grupo de Investigación del Instituto de Biomedicina de la Universidad de León (Ibimed) autor del estudio, de izquierda a derecha: Maiara Piva, Javier Martín-Renedo, Sara Carballo-Pescador y José Luis Mauriz. 2) y 5) Hepatocitos tumorales tratados con melatonina. Imágenes obtenidas mediante microscopio. 3) y 4) En el proceso de laboratorio se analizó el papel clave jugado por la proteína MT1 para la detención del avance de este cáncer de hígado, el hepatocarcinoma, a través de su acción fundamental para la aplicación con éxito de la melatonina / RUBÉN ABRANZ-IBIMED.

# MT1: una proteína clave para frenar el avance de un cáncer de hígado con alta mortalidad

RUBÉN ABRANZ | LEÓN

El cáncer que afecta a las células mayoritarias en el hígado, el hepatocarcinoma, es el quinto del que más casos se registran en el mundo y el segundo con una mayor tasa de mortalidad de sus pacientes a los cinco años. Esta enfermedad suele actuar como un asesino silencioso, pues si bien sus síntomas no son muy agudos en muchas ocasiones, su acción es crítica para este órgano desde el momento en que aparece. Un equipo de investigadores del Instituto de Biomedicina de la Universidad de León (Ibimed) ha descubierto cómo la melatonina, una hormona que se encuentra en el organismo de todas las personas, es capaz de frenar la proliferación de las células malignas y acelerar su muerte, todo ello sin dañar las sanas.

El trabajo elaborado con los resultados de esta investigación, que se publicará en las próximas semanas en la revista científica *Journal of Pineal Research*, detalla que la responsable de este fenómeno es la proteína MT1, la cual se encuentra en la membrana de las células y actúa como receptora de la melatonina. La clave del estudio es que, si se le aplica una sustancia antagonista (lu-

**Si a MT1 se le aplica una sustancia que la inactive, las células tumorales siguen proliferando**

zindol) que la inactive, se reduce el efecto de la melatonina, lo que conlleva que las células tumorales sigan proliferando, destaca José Luis Mauriz, responsable del proyecto.

"Cuando inactivamos MT1, la melatonina sigue teniendo efecto, pero un efecto muy ligero, prácticamente no detiene el ciclo celular. De ahí que en este trabajo consideremos su papel como decisivo" para la paralización de esta enfermedad, ha destacado el investigador de este grupo multidisciplinar del que forman parte expertos en Biología, Medicina y Biotecnología.

Realizado *in vitro* y experimentando con células tumorales de forma directa, el estudio revela que, con MT1 en condiciones normales, la melatonina es capaz de detener la proliferación de las células malignas a través de unas

## COLANGIOPCARINOMA

Investigar el cáncer que afecta a las células de las vías biliares, siguiente paso



La investigadora del Ibimed de León Sara Carballo.

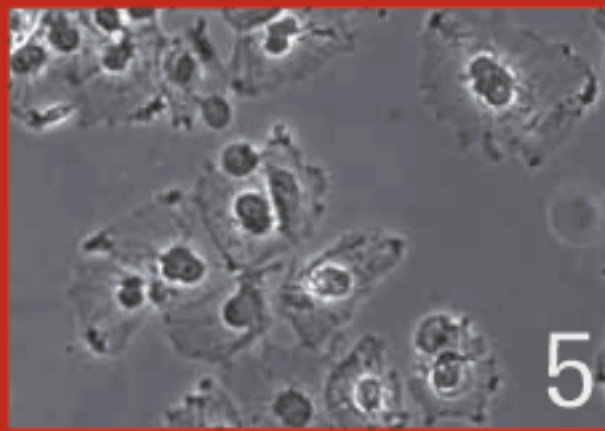
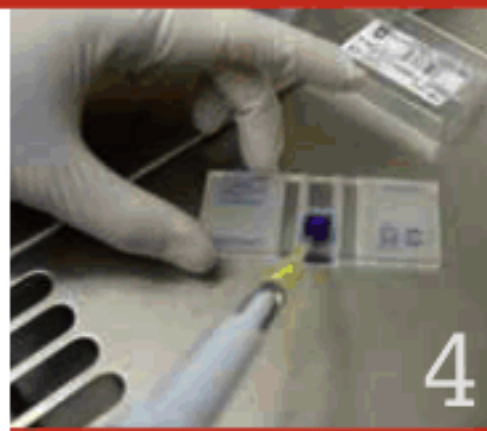
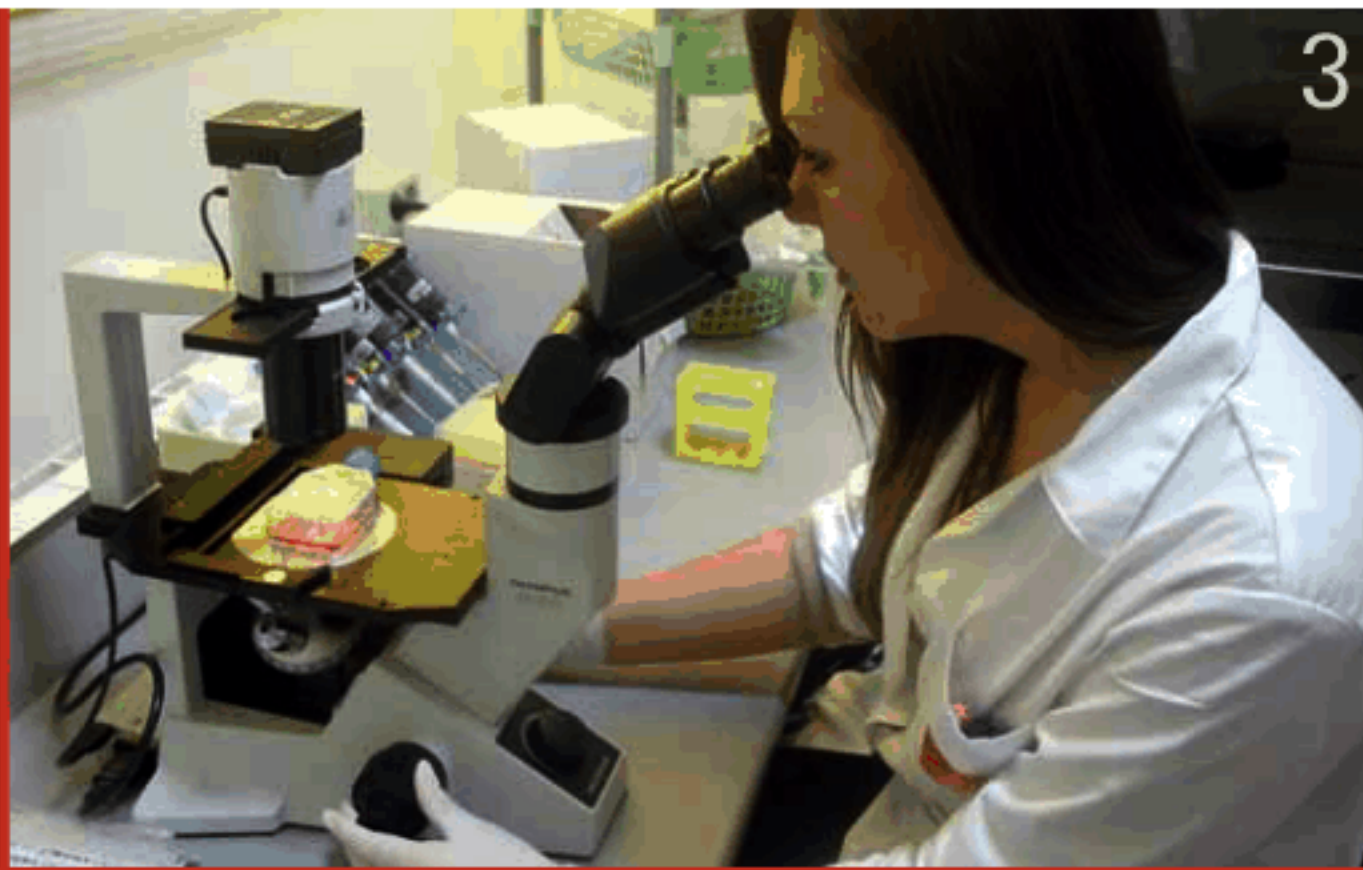
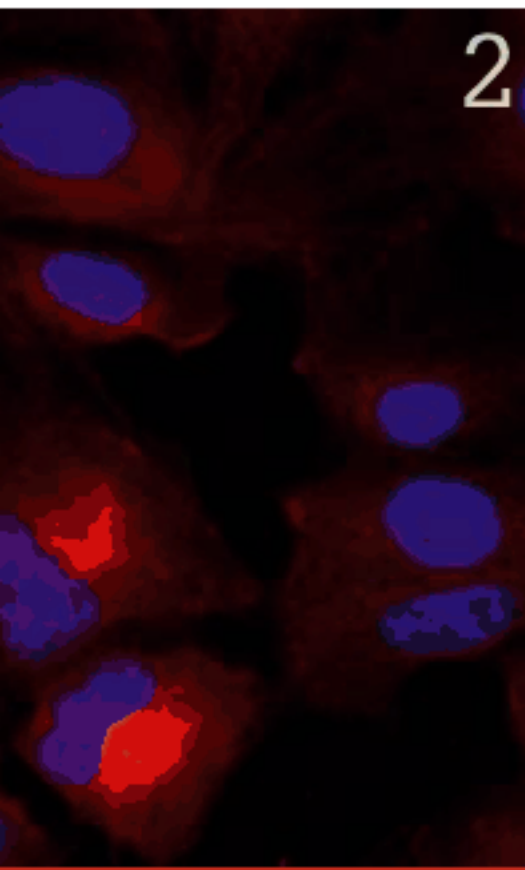
Investigar el colangiocarcinoma, es decir, otro cáncer de hígado que afecta a las células de las vías biliares, es el objetivo de otro proyecto que iniciará el Ibimed de León en las próximas fechas en colaboración con el Centro de Investigación Médica Aplicada de la Universidad de Navarra (CIMA), perteneciente junto con el Instituto Leonés al CIBER-Rehú, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas financiado

por el Gobierno central a través del Instituto de Salud Carlos III. En este estudio se intentará comprobar la efectividad de la melatonina contra la proliferación de los colangiocitos tumorales, ha avanzado Sara Carballo, la investigadora de la Universidad de León. La bilis se forma en el hígado y se almacena en la vesícula biliar. Las vías biliares son arquitecturas por las que fluye esta sustancia dentro del hígado. El colangiocarcinoma afecta a estas células.

proteínas denominadas ERK (pertenecientes a la familia de las quinasas), que incrementan la muerte celular programada o apoptosis, y que también detienen el ciclo celular, o lo que es lo mismo, el proceso mediante el que las células se dividen. Este último mecanismo está muy acelerado en los pacientes con cáncer debido a la "sobrexpresión" de los genes responsables de regular el ciclo celular.

"Este ciclo está regulado por una serie de proteínas que se llaman ciclinas. En una célula cancerígena hay un incremento de la expresión de esas proteínas. ¿Qué ocurre con la melatonina? Hemos visto que es capaz de reducir la expresión de esas proteínas, y en este estudio hemos comprobado el papel fundamental de MT1 para garantizar su éxito", ha subrayado Mauriz, firmante del trabajo junto con Sara Carballo, Javier Martín-Renedo, Maiara Piva, An-

**Cansancio, pérdida de peso o una excesiva sudoración son síntomas de esta enfermedad**



drés García-Palomo y Javier González-Gallego miembros del Instituto de Biomedicina de la Universidad de León.

**Un tumor con alta mortalidad**  
 Después del cáncer de páncreas, el hepatocarcinoma es el tumor con más mortalidad a los cinco años de padecerse. La dificultad que implica su detección dados los poco alarmantes síntomas que suele provocar y su carácter agresivo en el hígado hacen que sólo sobrevivan a él entre el 20 y el 25 por ciento de los pacientes tras este periodo.

Dependiendo de la situación fisiológica del paciente y de si padece otras enfermedades, los síntomas que causa pueden ser distintos, aunque generalmente son cansancio, pérdida de peso o dolor abdominal. "Estos síntomas pueden ser no muy intensos, o incluso no aparecer estando el paciente asintomático, lo que hace que en ocasiones no se acuda al médico. Y, sin embargo, la enfermedad sigue avanzando".

Es necesario probar el éxito en humanos de estas nuevas terapias (previamente tras comprobar su buen funcionamiento en animales de laboratorio), puesto que los tratamientos actuales son limitados. Cuando el tumor no está muy avanzado se puede tratar local-

mente, mediante una sonda por ejemplo con etanol, o extirparlo quirúrgicamente en algunos casos.

El problema es que esta terapia no es efectiva en los diversos casos en los que la enfermedad se descubre en un estado avanzado. En este supuesto, actualmente la única solución que existe es el trasplante, una medida que "a veces funciona y a veces no". El primer factor que juega en contra es la escasez de hígados. En el caso de los enfermos a los que sí que se les realiza el trasplante, se pueden presentar complicaciones como el rechazo al nuevo órgano o, en algunos casos, la regeneración del cáncer hepático, ha aseverado el investigador.

**Sustancia efectiva**

Para mejorar la efectividad de los tratamientos se está investigando con diferentes sustancias, entre ellas, la melatonina, con resultados "prometedores" y sobre todo efectiva contra las células malignas, pero que no produce ningún daño en los hepatocitos sanos. Asimismo, los antecedentes de uso de esta hormona en humanos a partir de diferentes compuestos hacen prever al investigador que no tendría efectos perjudiciales en el caso de que se utilizara para frenar el avance de este cáncer.

"Las dosis que estamos utilizando en células son elevadas, pero lo que sería el equivalente a la dosis en humanos creemos que no tendría especiales problemas si se viese que inyectar", ha sostenido el científico.

Iniciada en 2011, la investigación ha sido financiada por la Consejería de la Educación de la Junta de Castilla y León y tiene un horizonte de dos años, por lo que Mauriz ha valorado la obtención de resultados positivos en la primera fase del proyecto. En este trabajo con la melatonina también participa el Servicio de Oncología del Complejo Asistencial de León, a través de la figura de Andrés García Palomo, el jefe del servicio.

**■ FICHA DE LA INVESTIGACIÓN**

**| Resultados |** Descubrimiento del rol decisivo de la proteína MT1 para que la melatonina tenga efecto contra el hepatocarcinoma. **| Investigadores |** José Luis Mauriz, Javier González-Gallego, Sara Carbajo, Andrés García, Javier Martín-Renedo y Maira Piva. **| Centros implicados |** Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, al que pertenece el Instituto de Biomedicina de la Universidad de León (Biomed); y Servicio de Oncología del Complejo Asistencial Universitario de León. ■

**MELATONINA**

**Una hormona presente en el cuerpo de las personas que regula los biorritmos**

El organismo de cualquier animal sintetiza diversas hormonas a lo largo del día. En el organismo normal de una persona sana, la melatonina está relacionada con la regulación de los ritmos biológicos, los biorritmos. Producida por la glándula pineal -pequeña formación ubicada en el tercer ventrículo cerebral, en el diencefalo-, actúa como un reloj biológico, es decir, hace que ciertas hormonas modifiquen su producción según el momento del día. Se ha visto también que es una sustancia antioxidante. Por eso, también previene del daño oxidativo en las células normales, ha destacado José Luis Mauriz.

Especialista en gastroenterología (especialidad que se ocupa de todas las enfermedades del aparato digestivo) y hepatología, este grupo de trabajo lleva investigando algún tiempo sobre los efectos de esta hormona -y ha publicado ya dos trabajos sobre ello- en las células afectadas por el cáncer de hígado denominado hepatocarcinoma, el quinto más frecuente en el mundo y el segundo con más tasa de mortalidad a los cinco años.

El proceso pasa por comprobar con dosis muy altas de células tumorales hepáticas si la melatonina es capaz de reducir su proliferación. "Hemos visto que efectivamente es así, es decir, cuando damos melatonina a unas dosis farmacológicas, o sea, las que están por encima de las que normalmente hay en el organismo, vemos que efectivamente la hormona es capaz de detener la proliferación de las células tumorales". Es decir, estas dejan de dividirse y se detiene la expansión del tumor. En la actualidad se está profundizando

en este tema en colaboración con un grupo de la Universidad de Mainz, en Alemania. Los beneficios de la melatonina en el hígado animal habían sido probados por este grupo del Biomed con éxito en fases previas de esta línea de investigación.

Tras comprobar que su administración en dosis altas no tenía efectos negativos en este órgano, probaron la melatonina en ratas ancianas, con una edad equivalente a

**En ratas, mejoró "ciertos aspectos metabólicos del funcionamiento hepático"**

los 70 u 80 años en humanos. El resultado fue que era capaz de mejorar "ciertos aspectos metabólicos del funcionamiento hepático", ha apuntado.

El uso de la melatonina fue aprobado inicialmente por la Agencia de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (*US Food and Drug Administration - FDA*), y más recientemente por la Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency - EMA*), aunque su utilización para el tratamiento de cáncer todavía está en fase de estudio.

El investigador ha remarcado que en los experimentos que han realizado con melatonina en células no han detectado ningún efecto secundario, por lo que no es de esperar que aparezcan con su aplicación en personas.