

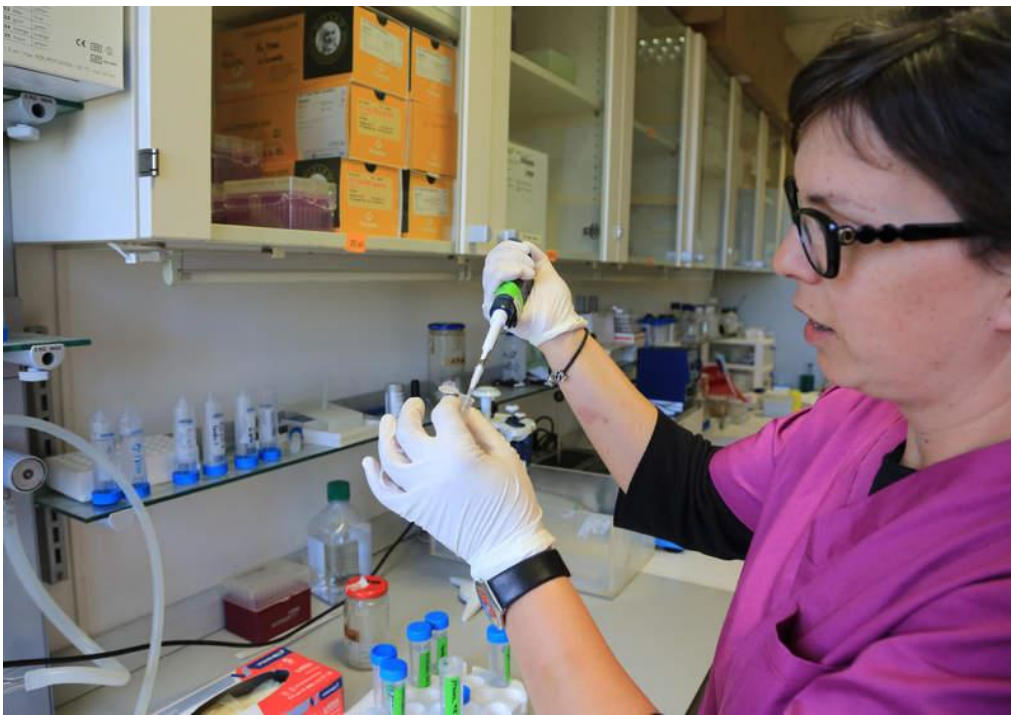
Melatonina contra el cáncer

Un equipo del Ibiomed demuestra que la melatonina, la hormona reguladora del sueño, tiene un factor protector frente a las células tumorales que provocan el cáncer de hígado

Carmen Tapia 28/05/2015

El equipo de investigación del Instituto de Biomedicina de la Universidad de León (Ibiomed), dirigido por los doctores José Luis Mauriz y Javier González Gallego, ha demostrado que la melatonina, principal hormona reguladora del sueño, es capaz de inducir un ‘suicidio’ de las células tumorales HepG2, implicadas en los tumores de hígado. «La melatonina es capaz de inducir una autofagia temprana y transitoria, que cuando se bloquea a través de técnicas moleculares, revela un papel protector frente a la citotoxicidad ejercida por la melatonina en las células tumorales HepG2», explica José Luis Mauriz.

El hepatocarcinoma (HCC) es el tumor de hígado más frecuente a nivel mundial y constituye la tercera causa de muerte relacionada con el cáncer, con una incidencia cada vez mayor.



Una de las investigadoras del Ibiomed trabaja en el laboratorio en el estudio del papel de la hormona del sueño en el cáncer de hígado

El estudio de las moléculas que están alteradas en las células hepáticas tumorales (hepatocitos tumorales) y la búsqueda de nuevas moléculas que sean capaces de destruir las células cancerígenas de forma específica es el principal objetivo de la investigación oncológica. «Con esta meta, el equipo del Ibiomed lleva años estudiando el efecto que tiene la melatonina sobre células HepG2 derivadas de hepatocarcinoma humano. Las primeras pruebas revelaron que la melatonina reduce la viabilidad de las células tumorales hepáticas e induce un mecanismo de muerte celular programada denominado apoptosis que conlleva la destrucción de las células tumorales», explica Mauriz. El equipo observó que, además de esto, la melatonina es capaz de reducir la formación de vasos sanguíneos que las células tumorales generan para abastecerse de nutrientes y oxígeno «y que interrumpe también los mecanismos de invasión y migración que las células tumorales ponen en

marcha para ‘escapar’ del hígado a otros órganos donde poder desarrollar un tumor secundario». El estudio ha permitido conocer que la hormona melatonina no afecta a la viabilidad de hepatocitos sanos in vitro «lo que hace aumentar su atractivo como posible tratamiento».

Para avanzar en el conocimiento del papel de la melatonina, los investigadores leoneses abordaron un nuevo proyecto para conocer el efecto de esta hormona en la autofagia en células tumorales, su relación con la apoptosis—muerte celular programada— y su modulación con unos lípidos denominados ceramidas que forman parte de la membrana celular y actúan como mensajeros regulando varios procesos relacionados con la muerte celular.

«Uno de los mecanismos celulares relacionados con el mantenimiento del equilibrio, o homeostasis celular, que últimamente está tomando mayor relevancia en el cáncer es la denominada autofagia. La autofagia consiste en la destrucción de elementos intracelulares por parte de la propia célula— algo así como su propia autodigestión—que si afecta a los elementos fundamentales puede también conducir a la muerte. No obstante, existen controversias sobre el efecto de la autofagia sobre las células tumorales».

Algunos estudios evidencian que, en algunas etapas tumorales, la autofagia puede resultar una ventaja para el tumor «puesto que la destrucción de algunos elementos intracelulares podría permitir la supervivencia de las células malignas y permitir la proliferación del tumor».



El estudio indaga en el 'suicidio' de las células. - secundino pérez

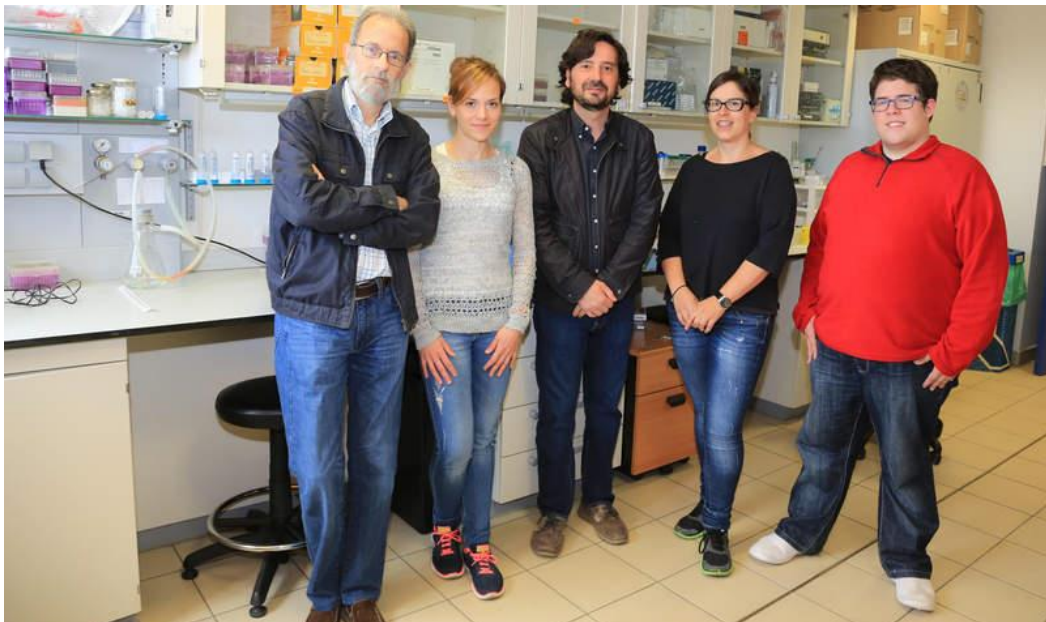
Hay varios estudios científicos que muestran cómo las células tumorales son capaces de adaptarse a situaciones extremas como la falta de oxígeno o de nutrientes, induciendo autofagia, esquivando así procesos de muerte celular. «Por el contrario, en determinadas etapas la autofagia podría bloquear el crecimiento tumoral, siempre y cuando afectase a elementos intracelulares importantes y condujese a la muerte de las células malignas». El análisis del metabolismo de las ceramidas destapa una inducción de las enzimas relacionadas con su síntesis (ASMasa y SPT) y un incremento de los niveles de ceramidas. «La relación entre la autofagia y las ceramidas se observa al bloquear la síntesis de estos lípidos con inhibidores farmacológicos. De esta manera se comprueba que la autofagia inducida por la melatonina depende de la presencia de las ceramidas, puesto que su inhibición provoca que la autofagia está bloqueada o sea ineficaz. Lo sorprendente es ver que dependiendo de qué ruta metabólica de síntesis de ceramidas sea afectada, el resultado sobre la viabilidad celular es totalmente diferente, poniendo de manifiesto la interconexión entre procesos de muerte y supervivencia celular».

El estudio demuestra que las síntesis de las ceramidas (lípidos grasos en la célula) están implicadas en la muerte celular inducida por la melatonina, al mismo tiempo que es necesaria para que la célula active la autofagia como mecanismo protector.

Una enfermedad sin síntomas en las fases iniciales

El desarrollo de un cáncer de hígado está asociado a enfermedades hepáticas crónicas y a cirrosis promovidas por diversas causas.

Además de infecciones crónicas con los virus de hepatitis B y C, y alteraciones genéticas que afectan a la funcionalidad hepática, hay determinados consumos que contribuyen también a su progreso, como el consumo excesivo de alcohol, el tabaco, la obesidad, la diabetes o la presencia de determinadas toxinas en los alimentos. «Se trata de una enfermedad que no presenta síntomas en las etapas más tempranas, por lo que su diagnóstico se produce, por lo general, en estadios ya avanzados en los que su diagnóstico se complica y no resulta eficaz», asegura el investigador José Luis Mauriz. «Aunque el trasplante hepático es la solución más adecuada no es viable en la mayoría de los casos por lo que hay que recurrir al empleo de agentes quimioterapéuticos con unos efectos secundarios sobre las células sanas indeseables y una eficacia insuficiente», explica el investigador.



Javier Gallego, Raquel Ordóñez, José Luis Mauriz, Anna Fernández y Néstor Prieto, el equipo de investigación de León. - secundino Pérez

La publicación

El equipo de León se planteó determinar si la melatonina es capaz de inducir autofagia— ‘suicidio’— y en el caso de ser así, determinar si el metabolismo de las ceramidas está regulando este proceso. El trabajo se ha realizado en colaboración con el laboratorio del profesor José Carlos Fernández-Checa del Hospital Clinic de Barcelona y del CSIC, que tiene un amplio recorrido en el estudio de los lípidos como reguladores de la muerte celular en hepatocarcinoma. Esta colaboración se ha establecido dentro del marco del Ciberehd (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas), al que pertenecen los dos grupos de investigación. El trabajo de colaboración ha dado sus frutos y el resultado de la investigación se divulgará en la revista *Journal of Pineal Research*, publicación líder mundial en la investigación sobre la melatonina. «Estos resultados abren un interesante horizonte en la investigación sobre el potencial uso de la melatonina, al menos como cotratamiento, contra el hepatocarcinoma. No obstante, es necesario realizar todavía más experimentos tanto in vitro —en células en cultivo— como in vivo —con modelos animales— para conocer con mayor detalle los diversos mecanismos implicados antes de pasar a su estudio en humanos», explica Mauriz.