

La hormona del sueño salva células



El Ibiomed descubre el efecto de la melatonina para curar la enfermedad hemorrágica aguda

El centro leonés prueba una hormona que actúa de manera positiva total o parcialmente

Esta sustancia ayuda a las células a sobrevivir en los conejos infectados experimentalmente

La hormona disminuye la posibilidad de que el virus logre replicarse

El tratamiento que se venía aplicando en esa patología eran solamente paliativos

Por **Sandra Charro**

La hormona del sueño que frena el fallo hepático

El Ibiomed descubre efectos de la melatonina en la supervivencia celular de conejos infectados con el virus de la enfermedad hemorrágica aguda. Por **Sandra Charro**

El poder de la melatonina va más allá de sus beneficios sobre la regulación del ciclo del sueño. En el Instituto de Biomedicina de la Universidad de León (Ibiomed) se acaban de comprobar efectos relacionados con la supervivencia de las células hepáticas ante un fallo hepático fulminante (FHF) de causa viral.

Esta enfermedad es un grave síndrome caracterizado por un deterioro severo y agudo de la función hepática asociado a encefalopatías, en pacientes sin evidencia de existencia previa de esta dolencia y presenta una elevada mortalidad a corto plazo, pudiendo llegar a fallecer dos tercios de los pacientes en el curso natural del mismo. En la actualidad, no existe un tratamiento que permita la supervivencia de los individuos afectados por un FHF y las medidas que se emplean son de carácter paliativo. De hecho, aunque en los últimos años se han propuesto y aplicado una gran cantidad de opciones terapéuticas, que incluyen diversos sistemas artificiales de apoyo hepático, solamente el trasplante hepático ha sido ampliamente aceptado por los especialistas clínicos. Por ello, son muy necesarios modelos animales experimentales reproducibles que simulen las condiciones clínicas del FHF para incrementar los conocimientos sobre las alteraciones metabólicas y fisiológicas que se producen en el mismo y para facilitar

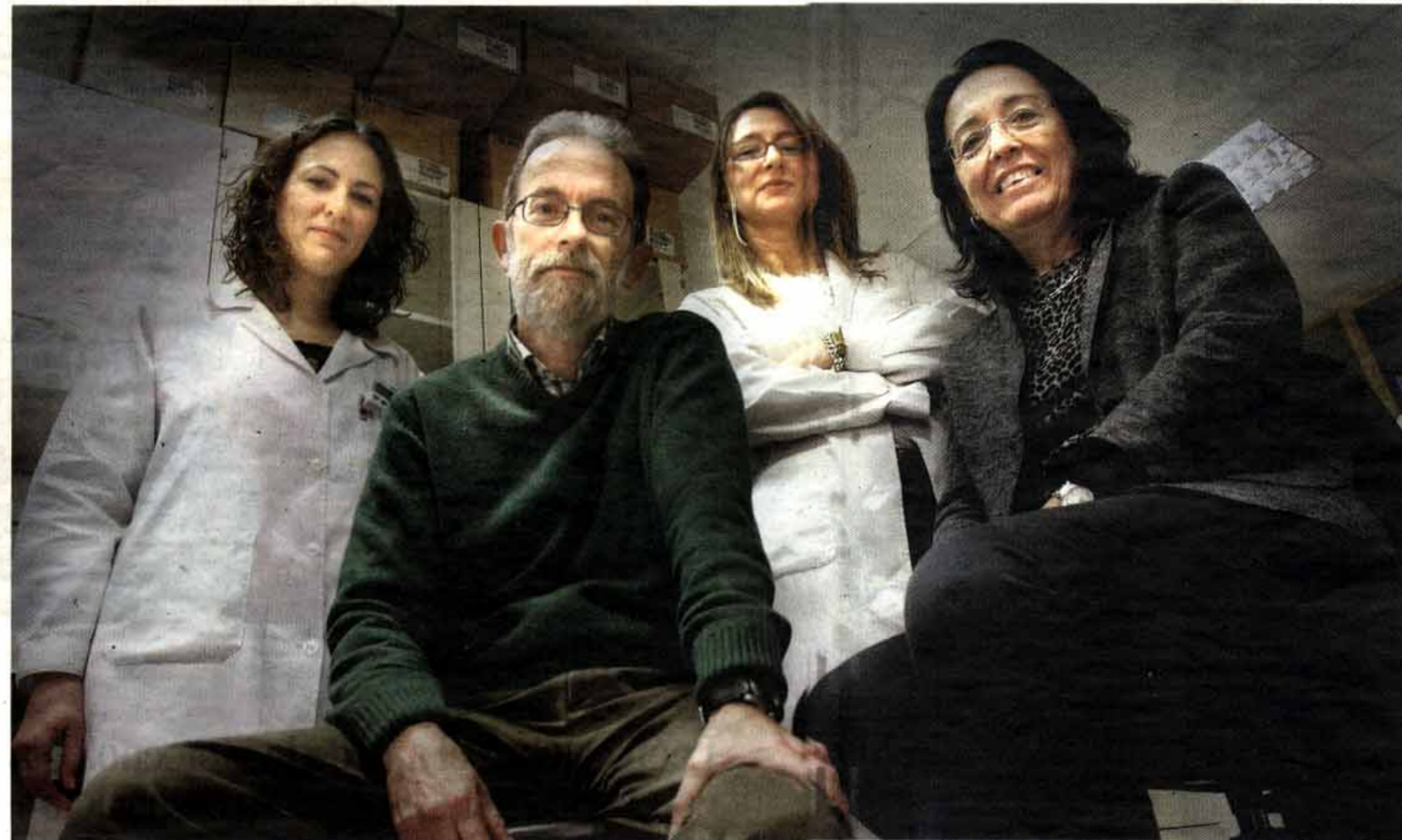
el desarrollo y evaluación de nuevas modalidades terapéuticas.

Las causas que pueden desencadenar un FHF son muy variadas y entre ellas los virus ocupan un lu-

El tratamiento con esta hormona corrige total o parcialmente las alteraciones

Los resultados han demostrado que esta sustancia disminuye la replicación del virus

gar principal en España, en especial los virus causantes de distintos tipos de hepatitis y otros virus causantes de enfermedades hemorrágicas. Por ello, el grupo de investigación del Instituto de Biomedicina (Ibiomed) de León, coordinado por la Doctora María Jesús Tuñón, ha desarrollado un nuevo modelo de FHF mediante la infección experimental de conejos con el virus de la enfermedad hemorrágica del conejo (RHD, de sus siglas en inglés). «Esta enfermedad es una verdadera hepatitis vírica que presenta con algunas hepatitis víricas humanas



El equipo de Ibiomed que trabaja en la investigación sobre el fallo hepático, en sus instalaciones leonesas. / B. MORENO

de tipo fulminante un parentesco sorprendente a nivel clínico, anatómico y de su modo de transmisión», explica. Estudios previos del grupo habían puesto de manifiesto que el virus de la RHD induce estrés oxidativo, muerte celular y una falta de regeneración hepática, mecanismos involucrados en diversa medida en las hepatitis víricas agudas

del hombre. En una primera fase se analizaron diversos marcadores de la respuesta autofágica –mecanismo altamente regulado que implica la degradación en orgánulos celulares de componentes de una célula con una función de supervivencia– por técnicas de microscopía electrónica, biología celular y biología molecular con el fin de comprobar la importancia de la respuesta autofá-

gica en la infección por el virus de la RHD. Los resultados obtenidos indican que la infección por el virus de la RHD induce una respuesta autofágica rápida que se pone de manifiesto por la formación de estructuras intracelulares características del proceso, así como por el aumento en la expresión de los genes más importantes involucrados en las distintas etapas de este im-

portante mecanismo celular.

En una segunda fase, se investigaron los principales mecanismos moleculares involucrados en el posible papel protector de la melatonina y su relación con la infección. «La melatonina es una hormona que se produce en la glándula pineal y que, además de sus conoci-

dos efectos sobre la regulación de los ciclos del sueño y de las alteraciones provocadas por el fenómeno de desadaptación horaria (jet-lag), presenta propiedades como antioxidante que son de utilidad en el tratamiento de numerosas patologías», añade la doctora.

En el estudio realizado en León

se ha comprobado que la melatonina inhibe tanto la autofagia como la muerte celular inducidas por el virus de la RHD, probablemente como consecuencia de su poder antioxidante. En los animales infectados se produce una marcada respuesta inflamatoria con aumento en la expresión de algunas citoquinas proinflamatorias, así como de otros importantes mediadores de la inflamación como la proteína C reactiva o el receptor TLR-4. Por otro lado, se inhiben los mecanismos de regeneración en hígado con disminución en la expresión de determinados factores de crecimiento. Todas estas alteraciones se corrigen total o parcialmente mediante el tratamiento con melatonina.

Otro resultado muy interesante ha sido que la melatonina disminuye además la replicación del virus.

Los medicamentos que se emplean son paliativos, no permiten la supervivencia

La melatonina es antioxidante, propiedad útil en el tratamiento de numerosas patologías

«Aunque la autofagia puede ser un mecanismo para eliminar ciertos virus, otros como los causantes de la hepatitis C o de graves enfermedades hemorrágicas, como el Dengue, utilizan esta respuesta para aumentar su propia replicación», señala.

Por tanto, el estudio del Ibiomed demuestra que en el caso de la respuesta autofágica el modelo animal de fallo hepático fulminante comparte mecanismos fundamentales con patologías humanas y que la melatonina podría considerarse una molécula con un potencial valor terapéutico para los pacientes con FHF de origen vírico al corregir parcial o totalmente sus alteraciones.

«León está en un lugar importante en investigación»

Pregunta.— ¿Los resultados de esta investigación acaban de ser publicados, verdad?

Respuesta.— Sí, el trabajo realizado se encuentra en fase de publicación en el *Veterinary Research*, que es la revista de mayor índice de impacto en el área de Veterinaria, y en la prestigiosa revista americana *Journal of Pineal Research* y, en consecuencia, constituyen un escenario ideal para que los resultados obtenidos alcancen una gran difusión entre la comunidad científica.

P.— Lo que demuestra que son de interés prioritario para revistas de alto impacto científico...

R.— Sí, sin embargo, estos estudios no han sido merecedores de ningún tipo de subvención en convocatorias tanto nacionales como regionales a las que se presentaron en forma de proyectos de investigación, lo que no hace sino reflejar la falta de apoyo institucional que está pade-

ciendo la investigación en España.

P.— A pesar de que vuestro grupo de investigación del Ibiomed, integrado dentro del Centro de Investigaciones en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd) del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Sanidad), lleva varios años estudiando los efectos de diversas sustancias antioxidantes y/o anti-inflamatorias en patologías hepáticas, utilizando modelos animales...

R.— Sí. La pertenencia al CIBERehd, del que solo forman parte grupos de investigación de excelencia en esta área, es una prueba de que León está en un lugar destacado en la investigación.

P.— Esta investigación es básica, ¿qué pasos hay que dar ahora para que estos descubrimientos se lleven al campo clínico?

R.— Sería necesaria la implicación de clínicos y analizar la viabilidad de iniciar ensayos clínicos con esta molécula.

