

2012 Noviembre, 3(2): 1-2

GERANIOL: APORTES PARA EL TRATAMIENTO DE HIPERCOLESTEROLEMIA Y CÁNCER BASADO EN NUTRIGENÓMICA

Autores Galle M., Crespo R., Castro M.A., Polo M. y García de Bravo M.

Lugar de Trabajo INIBIOLP (CCT-La Plata-CONICET-UNLP); Cát. Biología., Fac. Cs. Médicas, UNLP.

E-mail de contacto: nelagalle@gmail.com

Introducción

Las propiedades quimioterapéuticas e hipolipemiantes de los compuestos de origen vegetal han recibido gran atención con el objetivo de encontrar sustancias que puedan ser usadas como alternativas a las drogas convencionales. Los monoterpenos -presentes en aceites esenciales de frutas cítricas y plantas aromáticas- están siendo activamente muy estudiados debido a su bajo costo, buena biodisponibilidad y escasa toxicidad. Se demostró que muchos de ellos ejercen múltiples efectos sobre la vía del mevalonato (VM) en células de mamíferos que podrían causar los efectos terapéuticos deseados. La VM produce isoprenoides que son incorporados en diversos productos finales como colesterol, dolicol y ubiquinona o utilizados por preniltransferasas para las modificaciones postraduccionales de ciertas proteínas de la superfamilia Ras, GTPasas pequeñas que regulan importantes procesos celulares, como proliferación celular, diferenciación, apoptosis y organización del citoesqueleto. La etapa limitante de la velocidad de la VM es catalizada por la 3-hidroxi-3-metil glutaril coenzima A reductasa (HMGCR), enzima que se encuentra regulada -a nivel transcripcional, traduccional y postraducciona- a través del propio colesterol y de algunos intermediarios de la vía. La VM está presente en células de todos los tejidos estudiados y es particularmente activa en el hígado, órgano que cumple un rol central en el mantenimiento de la homeostasis del colesterol corporal.

Objetivos

Estudiar la actividad anticolesterogénica, hipocolesterolemia, así como la capacidad quimioterapéutica del geraniol -un monoterpeno presente en aceites esenciales de diversas plantas aromáticas y uno de los compuestos aromatizantes y saborizantes más importantes en la industria- analizando su mecanismo de acción, *in vitro* e *in vivo*.

Materiales y Métodos

Los estudios *in vitro* fueron realizados en células tumorales humanas HepG2 (provenientes de un hepatoblastoma) y A549 (provenientes de un adenocarcinoma de pulmón) tratadas con distintas dosis de GOH (0 - 400 μ M). Para los estudios *in vivo* se utilizaron ratones NIH nude divididos en dos grupos: animales no portadores (NP) y animales portadores de tumor (P), los cuales fueron implantados subcutáneamente con la línea tumoral A549. Cada grupo fue subdividido en lotes experimentales que recibieron una dieta suplementada con cantidades crecientes de geraniol (0; 25; 50; 75 mmol de geraniol/Kg dieta) durante 21 días. Durante el tratamiento el tumor fue medido dos veces por semana. Se cuantificó trigliceridemia y colesterolemia utilizando un kit enzimático, colesterogénesis por incorporación de [14 C]acetato y contenido de colesterol (libre y esterificado) por métodos bioquímicos. Se determinó HMGCR por western blot y se midió actividad enzimática. Se establecieron los niveles de ARNm de HMGCR, del receptor de LDL y del factor de transcripción SREBP-2 por RT-PCR. Se determinó viabilidad y proliferación celular por test de MTT y los niveles de apoptosis fueron ponderados por TUNEL y medida de actividad caspasa-3.

Resultados

El GOH (200 μ M) inhibe proliferación en ambas líneas celulares, ocasionando un aumento de mRNA acompañado con disminución de la cantidad y actividad de HMGCR y una inhibición de colesterogénesis.

El tratamiento de animales con 50-75 mmol GOH/kg dieta reduce el crecimiento e incrementa apoptosis de células tumorales; disminuye la trigliceridemia, colesterolemia, HMGCR y colesterogénesis tumoral y hepática. Resultados preliminares revelaron que el GOH aumenta el ARNm de HMGCR y el LDLR y disminuye la actividad y los niveles proteicos de la enzima.

Conclusión

Nuestros resultados demuestran que el geraniol:

2012 Noviembre, 3(2): 1-2

- disminuye la colesterogénesis en todas las células y tejidos analizados por inhibición de la HMGCR a nivel postranscripcional.
- disminuye la colesterolemia y trigliceridemia en ratones nude que podría ser el resultado de un aumento de la captación de LDL por incremento de receptores hepáticos y/o una disminución de la exportación de VLDL.
- disminuye el crecimiento de células tumorales *in vitro* e *in vivo* por inhibición de proliferación y promoción de apoptosis que podrían estar ocasionadas por la falta de prenilación de diversas proteínas de la superfamilia Ras.

De modo que se abre una enorme expectativa respecto a la utilidad de monoterpenos en el tratamiento de hipercolesterolemia y cáncer basado en la nutrigenómica. Además, dado que la inhibición de la HMGCR se produce por un mecanismo diferente al de las estatinas (inhibidores competitivos), el uso combinado de estatinas con monoterpenos naturales (suministrados como complemento o suplemento de la dieta) podría disminuir la dosis efectiva de las estatinas en el tratamiento de hipercolesterolemias disminuyendo efectos indeseables e incrementando la eficacia antitumoral de ambos compuestos.