

## **MODULACIÓN DE RAS, ARRESTO DEL CICLO CELULAR E INDUCCIÓN DE APOPTOSIS POR LINALOOL EN CÉLULAS HEPÁTICAS TUMORALES**

Autores: Rodenak Kladniew B; De Saeger C; Stärkel P; Polo M; García de Bravo M;

### **Resumen**

La vía de mevalonato (VM) produce isoprenoides que son incorporados en productos finales (colesterol, dolicol, ubiquinona) importantes en el crecimiento y proliferación celular. La relación entre la VM y la proliferación de células tumorales son las proteínas preniladas (Ras, Rho, Rac, etc), proteínas de unión a membrana plasmática (MP) que unen GTP y actúan como interruptores moleculares controlando procesos como proliferación, diferenciación y apoptosis. Entre ellas, Ras cumple un rol muy importante en oncogénesis humanas, donde mutaciones activadoras y/o sobreexpresiones de la misma favorecen la aparición de células cancerosas. La prenilación de Ras permite su asociación a la MP, requisito indispensable para su actividad oncogénica. Los monoterpenos - linalool (LN), geraniol, mentol, etc - son componentes no nutritivos de la dieta presentes en aceites esenciales de plantas, frutos y hierbas. Algunos de ellos son capaces de inhibir el crecimiento tumoral debido a múltiples efectos sobre la VM a nivel de la enzima 3-hidroximetilglutaril-coA reductasa (HMGCR) y la prenilación de proteínas. En estudios previos demostramos que LN es capaz de inhibir la viabilidad de células hepáticas tumorales (HepG2) y que esta inhibición no es consecuencia de sus efectos sobre la HMGCR. Nuestro objetivo fue estudiar los mecanismos posiblemente implicados en la actividad antiproliferativa del LN. Para ello, células HepG2 fueron tratadas a diferentes tiempos y concentraciones de LN determinándose viabilidad (ensayo de WST-1) y proliferación celular (incorporación de BrdU), apoptosis (ensayo de TUNEL), ciclo celular (citometría de flujo) y localización subcelular (LS) de Ras. LN inhibe la viabilidad y proliferación de células HepG2. Este monoterpeno es capaz de inducir apoptosis y de arrestar el ciclo celular en G0/G1, con disminución de la síntesis de ADN (fase S). Al analizar LS de Ras observamos un marcado descenso en fracción membrana (donde Ras es activa). LN ejerce múltiples efectos que inhiben la proliferación celular, donde están implicados el arresto del ciclo celular, apoptosis y una robusta disminución de Ras asociada a MP, pudiendo ser este último fenómeno el principal promotor de los efectos antes mencionados. Los datos presentados aquí y en trabajos previos contribuyen a un mejor entendimiento de los efectos de LN sobre la vía del mevalonato y la proliferación celular y sugiere su potencial uso en tratamientos de lucha contra el cáncer.

*Fecha de Recibido: 01-12-13*

*Fecha de Publicación:20-12-13*