



Instituto de Investigación Sanitaria  
del Principado de Asturias

## **Título: "Efectos de la melatonina en el metabolismo tumoral"**

---

**Ponente** Vanesa Martín Fernández (Estrés oxidativo)

**Tipo de Actividad:** Seminario de Investigación

**Fecha:** 16 de enero de 2019

**Hora:** 14:00h

**Lugar de Impartición:** Sala HUCA S2-006

**Número estimado de asistentes:** 40

### **Breve Resumen del contenido:**

La melatonina (Mel) es una indolamina natural ampliamente estudiada y sin efectos secundarios conocidos, que presenta distintos efectos beneficiosos para la salud, entre los cuales se encuentran sus efectos antitumorales, con efectos oncostáticos en un amplio rango de tumores. Si bien generalmente induce la inhibición de la proliferación de las células tumorales, resulta muy interesante el hecho de que en la última década nuestro grupo de investigación y otros autores hemos descrito que es además capaz de inducir apoptosis en algunos tipos concretos de cáncer como el sarcoma de Ewing, la leucemia mieloide aguda (con efectos más pronunciados en células mutantes FLT3-ITD) y las células madre tumorales derivadas de muestras de pacientes de glioblastoma. Aún más interesante resulta el hecho de que, a pesar de ser una reconocida molécula antioxidante con capacidad citoprotectora sobre células normales, la acción citotóxica de la melatonina sobre estos tumores se relaciona con un aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS), disminución de enzimas antioxidantes y de GSH. Igualmente, la indolamina regula también de forma diferente en estos tumores vías de señalización intracelular, como la vía PI3K/Akt/m-TOR; o factores de transcripción, como NFκB o p53. Por ello, nuestro trabajo en los últimos años se ha centrado en la búsqueda de las claves que marcan que unos pocos tipos tumorales respondan a esta molécula con inducción de muerte celular. Esto permitiría comprender mejor la biología de estos tumores y encontrar nuevas dianas terapéuticas. Nuestros estudios demuestran que el efecto prooxidante de la melatonina se relaciona con una alteración del metabolismo glucolítico tumoral. Hay que tener en cuenta que las células tumorales, de manera general, presentan un metabolismo glucolítico alterado conocido como efecto Warburg. Nuestros datos indican un descenso de los parámetros claves de este metabolismo (captación de glucosa, actividad lactato deshidrogenasa y producción de lactato) e inhibición del factor de transcripción HIF1α (regulador maestro) en aquellas células donde se observa una acción citotóxica a diferencia de las células donde sólo observamos inhibición de la proliferación. Esto fuerza a la célula a



Instituto de Investigación Sanitaria  
del Principado de Asturias

buscar nuevas estrategias para la obtención de la energía y los metabolitos intermedios necesarios para la supervivencia y proliferación. En concreto, al uso de la vía mitocondrial para la cual no están preparadas, lo que podría relacionarse con la sobreproducción de ROS que lleva a la muerte (manuscrito en preparación). Además, al analizar mediante PCR la expresión de genes implicados en el metabolismo de la glucosa nos encontramos con variaciones en la expresión de genes que codifican para proteínas que están implicadas en la búsqueda de rutas alternativas a la glucólisis, como la gluconeogénesis y la ruta de las pentosas fosfato.