



P-026 - CÁNCER COLORRECTAL: MELATONINA Y ENDOTELINA-1

Zurita Saavedra, María Sol¹; González Puga, Cristina²; Mirón Pozo, Benito²; Casado, Sergio²; Jiménez, Jorge²; Salmerón, Javier²; Jiménez Ríos, José Antonio²; León López, Josefa²

¹Hospital Alta Resolución Guadix, Guadix. ²Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

Resumen

Objetivos: Las endotelinas (ET) 1, 2 y 3 son una familia de péptidos que actúan como mediadores en una gran variedad de procesos fisiológicos. Muchos tumores como el colorrectal, secretan ET-1. En estas células tumorales se ha demostrado que induce proliferación celular, angiogénesis y metástasis e inhibe la apoptosis. Dado que la ET-1 es una molécula multifuncional que se sobreexpresa en cáncer, el eje ET podría considerarse como diana terapéutica en esta enfermedad. En el presente estudio hemos planteado los siguientes objetivos: determinar la implicación del sistema endotelina-1 en el mecanismo de inhibición del crecimiento del cáncer de colon por la melatonina, concretamente del gen de ET-1 (gen edn1) y enzima convertidora de endotelina -1 (ECE-1).

Métodos: Se han utilizado las líneas celulares de cáncer de colon Caco-2 y T84. La expresión del ARNm de los genes edn1 y ECE-1 se ha analizado por PCR a tiempo real. La concentración de los niveles de ET-1 se ha determinado por técnica de ELISA.

Resultados: La melatonina induce inhibición transitoria de la expresión del ARNm del gen edn1 en las dos líneas celulares estudiadas. En Caco-2, la inhibición resultó significativa desde 1 hora de tratamiento hasta las 48 horas, y en T84 la inhibición fue significativa a partir de los 15 minutos y hasta 1 hora de tratamiento. La inhibición de la expresión del ARNm del gen edn1 por la melatonina es dosis-dependiente (a partir de 0.25 mM de melatonina (p 0,05)). En el caso de la expresión del ARNm de ECE-1, los niveles basales en Caco-2 son menores que los encontrados en T84. No se observa inhibición de la expresión del ARNm de ECE-1 a ninguno de los tiempos estudiados ni en Caco-2 ni en T84. No obstante, la melatonina inhibe la expresión de la proteína ECE-1 en las dos líneas celulares de una forma tiempo-dependiente a la concentración de 1 mM. En Caco-2, la inhibición puede verse a partir de las 24 horas de tratamiento, y en T84 a partir de las 6 horas. El efecto de la melatonina sobre la expresión de ECE-1 es, además, dosis-dependiente. El tratamiento con melatonina también condujo a una inhibición tiempo-dependiente de los niveles de endotelina-1. La endotelina-1 presenta el mismo patrón de inhibición que el ARNm del gen edn1 en Caco-2 y T84, a pesar de que la melatonina inhibe la expresión de la proteína de ECE-1, lo que indica que el procesamiento de la big-ET-1, en nuestro modelo de estudio, se debe a otra endopeptidasa diferente de ECE-1.

Conclusiones: La melatonina inhibe de forma transitoria la expresión del gen edn1, lo que induce la inhibición de la producción de endotelina-1. Este parece ser, al menos en parte, el mecanismo por el que inhibe el crecimiento de las líneas tumorales de cáncer de colon en cultivo. La melatonina también induce inhibición de la expresión del ARNm y de la proteína de ECE-1, aunque, en este modelo, parece no ser la

responsable de la síntesis final de endotelina-1.