

2010 Diciembre, 2(2): 1-2

## ESTUDIO "IN VIVO" DEL EFECTO DEL GERANIOL SOBRE EL METABOLISMO LIPÍDICO Y EL CRECIMIENTO TUMORAL EN RATONES ATÍMICOS

Galle M, Crespo R, García de Bravo M

*INIBIOLP (UNLP-COMICET CCT La Plata) Facultad de Ciencias Médicas, UNLP*

e-mail: [ro\\_crespo@yahoo.com](mailto:ro_crespo@yahoo.com)

### Introducción

Los isoprenoides, como el geraniol, son componentes derivados de la vía del mevalonato en plantas (presentes en aceites esenciales de frutas cítricas, cereza, romero, albahaca, menta y otras hierbas aromáticas) pero no son producidos ni en animales ni en hongos. Se ha demostrado que algunos isoprenoides son capaces de disminuir el colesterol sérico e inhibir el crecimiento de células tumorales. Si bien no está aún esclarecido cuáles son los mecanismos moleculares de acción de los estos compuestos, hay estudios que sugieren múltiples efectos farmacológicos sobre la vía del mevalonato, inhibiendo la actividad de la HMG-CoA reductasa, alguna enzima involucrada en la conversión de lanosterol en colesterol y la isoprenilación de proteínas reguladoras del ciclo celular.

Los isoprenoides poseen algunas de las características ideales para actuar como agentes cardioprotectores, quimiopreventivos y quimioterapéuticos: capaces de inhibir síntesis de colesterol hepática, eficaz actividad antitumoral, disponibilidad comercial, bajo costo, biodisponibilidad oral y baja toxicidad.

### Objetivo

Nuestro objetivo general consiste en analizar la utilidad del geraniol en el tratamiento de hipercolesterolemia y prevención y tratamiento del cáncer, estudiando "in vivo" el efecto y el mecanismo de acción de este monoterpene sobre la colesterologénesis y el crecimiento tumoral.

### Materiales y métodos

- Animales: Se utilizaron ratones NIH hembras portadoras del genotipo nu/nu con una condición atímica que genera inmunodeficiencia y elevada susceptibilidad a patógenos. Los animales fueron alimentados "ad libitum" con una dieta standard de laboratorio para roedores, esterilizada con radiación gamma, permitiéndoles libre acceso al consumo de agua acidulada (pH: 3) esterilizada en autoclave. Los animales fueron implantados subcutáneamente al destete con la línea tumoral A549.

- Determinación de la concentración de geraniol efectiva en la disminución de la síntesis de colesterol hepático y tumoral, y su efecto en el crecimiento tumoral: Los animales se dividieron en un grupo control y grupos experimentales, cada uno de los cuales recibió una dieta suplementada con cantidades crecientes de geraniol (25; 50; 75 mmol de geraniol/Kg dieta). El tratamiento se prolongó por 3 semanas. Dos veces por semana se medía el crecimiento relativo del tumor en los diferentes lotes de animales utilizando un calibre y se pesaban los ratones. Tres horas previas al sacrificio se les inyectó intraperitonealmente 25  $\mu$ Ci de [1- $^{14}$ C] acetato. En hígado y en tumor se midió incorporación de [1- $^{14}$ C] acetato en colesterol y precursores extrayendo los lípidos totales por el método de Folch, y saponificando con KOH alcohólico. Paralelamente se determinó colesterol plasmático y contenido de colesterol hepático y tumoral (libre y esterificado) por TLC. Los niveles de la HMG-CoA reductasa se determinaron en homogenatos de hígado y tumor por western blot e inmunoquimioluminiscencia. Asimismo se aisló la fracción nuclear según Schreiber et al. y en los extractos nucleares se determinaron los niveles de proteína SREBP2.

### Resultados

Las dosis más altas de geraniol redujeron significativamente el crecimiento tumoral. Los ratones portadores y no portadores de tumor tratados con geraniol, presentaron una disminución del contenido de colesterol plasmático del orden del 10%. Asimismo la incorporación de [1- $^{14}$ C] acetato en hígado y tumor de los ratones tratados con geraniol, disminuyó en lípidos totales y en los lípidos insaponificables. Los niveles de HMG-CoA reductasa y SREBP2 disminuyeron en hígado de ratones no portadores de tumor. En ratones portadores no se observó una diferencia significativa en los niveles de HMG-CoA reductasa

*2010 Diciembre, 2(2): 2-2*

hepática, mientras que se detectó una disminución de los niveles de SREBP2 sólo en los ratones tratados con la dosis más elevada de geraniol.

### Conclusiones

El geraniol inhibe el crecimiento de células tumorales humanas A549 en ratones, así como los niveles de colesterol plasmático de ratones portadores y no portadores, modificando el metabolismo lipídico tumoral y hepático.