

## **ACCIÓN DE FITOQUÍMICOS SOBRE LA VIA DEL MEVALONATO Y LA SÍNTESIS DE FOSFOLÍPIDOS EN CÉLULAS TUMORALES HUMANAS. SU INCIDENCIA EN LA PROLIFERACIÓN CELULAR Y APOPTOSIS.**

Autores: Crespo R; Montero Villegas S; Polo M; Galle M; Garcia de Bravo M;

### **Resumen**

Los monoterpenos (Mts) son fitoquímicos presentes en aceites esenciales (AE) de frutos y plantas aromáticas utilizados en medicina tradicional (antiespasmódico, antioxidante, antimicrobiano) y en la industria de cosmética y perfumería. Se ha reportado que inhiben la proliferación de células tumorales tanto in vitro como in vivo e inducen apoptosis, aunque los mecanismos moleculares responsables de cada uno de estos efectos aún no han sido dilucidados. La vía del mevalonato (VM) es una vía metabólica con multiplicidad de metabolitos producidos (colesterol, grupos preniles de GTPasas, ubiquinona) que se sugieren estar relacionados con la proliferación celular, así como la fosfatidilcolina con la apoptosis. Nuestro objetivo es analizar in vitro el mecanismo de acción de Mts sobre dos vías metabólicas lipídicas involucradas en la regulación de la proliferación celular y la apoptosis. Se utilizaron distintas dosis de geraniol y AE de *Lippia alba* en ensayos con células HepG2 proveniente de un hepatoblastoma humano, incubadas durante 8, 12, 24 ó 48 h en MEM con/ sin suero fetal bovino y con/sin mevalonato exógeno. La proliferación celular se analizó mediante el test de MTT, la técnica de exclusión de azul tripán y por citometría de flujo y la apoptosis mediante la técnica de Tunel. La expresión del ARNm de la enzima HMGCR se cuantificó por real time RT-PCR, la cantidad proteica por Western-blot y la actividad por conversión de sustrato radioactivo con centelleo líquido. Durante las últimas 3h de tratamiento se adicionó <sup>14</sup>C-acetato/ <sup>3</sup>H-colina al medio de cultivo para determinar su incorporación en lípidos totales, insaponificables y fosfolípidos. Los lípidos fueron extraídos por el método de Folch, separados por TLC en distintos sistemas de solventes, identificados con estándares y analizados en equipo Storm. Se demostró que los Mts evaluados inhiben proliferación celular con arresto del ciclo celular en G0/G1 y que inducen apoptosis. Bajas dosis inhiben HMGCR a nivel transcripcional mientras que altas dosis lo hacen a nivel postranscripcional. El mevalonato exógeno no revierte la inhibición de proliferación. Hay una acumulación de intermediarios de la VM como escualeno, lanosterol y ubiquinona, y de la síntesis de fosfolípidos como P-colina. Los resultados obtenidos sugieren que además de HMGCR, otras enzimas como prenil transferasas, oxidoescualeno sintasa, dehidrocolesterol reductasa y CTP-fosfocolina citidililtransferasa podrían estar inhibidas por los Mts.

*Fecha de Recibido: 01-12-13*

*Fecha de Publicación:20-12-13*