

EL ESTUDIO SE PUBLICA EN LA REVISTA 'CANCER CELL'

## Descubierto un derivado de la vitamina B3 que previene el cáncer de hígado en ratones

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas han descrito cómo suplementos en la dieta de nicotinamida ribósido, un derivado de la vitamina B3, previenen el desarrollo de tumores de hígado e inducen su regresión en ratones. El trabajo ha contado con el primer modelo de ratón que reproduce fielmente todas las fases del hepatocarcinoma humano.

CNIO

20/11/2014 18:00 CEST



Nabil Djouder (izquierda) y Krishna Tummala (derecha). / CNIO

El cáncer de hígado es uno de los tumores más frecuentes en todo el mundo y con peor pronóstico. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2012 se contabilizaron 745.000 defunciones por esta causa en todo el mundo, una cifra superada solamente por el cáncer de pulmón. La forma más agresiva y también la más frecuente es el carcinoma hepatocelular, o hepatocarcinoma (HCC), sobre el que todavía se conoce muy poco y existen escasas opciones terapéuticas.

Ahora, investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) han conseguido el primer modelo de ratón que reproduce fielmente las fases del HCC humano, desde que aparecen las primeras lesiones en el hígado hasta el desarrollo de la metástasis.

Los resultados, publicados en la prestigiosa revista *Cancer Cell*, indican que dietas ricas en nicotinamida ribósido (NR), un derivado de la vitamina B3, protegen a estos ratones del desarrollo de HCC ya en sus fases más iniciales, cuando el estrés genotóxico causa daños en el ADN celular. También demuestran un efecto curativo de la dieta en aquellos ratones que habían desarrollado previamente la enfermedad.

### **Un modelo de ratón para el cáncer hepático humano**

Un obstáculo en el estudio del HCC humano es la ausencia de modelos en ratón que copien la enfermedad, sobre los que investigar rutas moleculares o nuevas terapias. Puesto que el HCC humano está asociado a alteraciones en la supervivencia celular y el oncogén URI interviene en este proceso, los investigadores crearon mediante ingeniería genética ratones que contenían niveles elevados de URI solamente en hígado y de forma controlada en el tiempo.

---

Un obstáculo en el estudio del hepatocarcinoma humano es la ausencia de modelos en ratón que copien la enfermedad

Después de 30 semanas con altos niveles de URI, los ratones generaron tumores esporádicos en el hígado, e incluso metástasis cuando la inducción del gen persistió en el tiempo. Según describe el trabajo, la molécula que orquesta estos cambios es la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD<sup>+</sup>), un compuesto universal de los seres vivos necesario para quemar calorías mediante el metabolismo celular.

“El aumento de URI disminuye el NAD<sup>+</sup> celular y como consecuencia produce estrés genotóxico y daño en el ADN”, explica Nabil Djouder, jefe del grupo de Factores de Crecimiento, Nutrientes y Cáncer del Programa de la Fundación

BBVA-CNIO de Biología Celular del Cáncer y líder del estudio. “Sin embargo, todavía no está claro por qué el déficit de NAD<sup>+</sup> provoca estas lesiones”, añade.

### **Metabolismo energético y cáncer**

La aparición de daño en el ADN es el primer eslabón en la cadena de sucesos que activan el proceso carcinogénico en el hígado, incluso antes que la apoptosis o muerte celular como estaba descrito en la literatura. “Habitualmente decimos que los oncogenes inducen daños en el ADN. Ahora, podemos decir, más apropiadamente, que los oncogenes inducen la disminución de NAD<sup>+</sup>, lo que causa daños en el ADN”, aclara Djouder.

La relación inversa entre NAD<sup>+</sup> y cáncer despertó la curiosidad de los investigadores: ¿podría un incremento de NAD<sup>+</sup> tener efectos beneficiosos sobre la enfermedad? Cuando los científicos suplementaron la dieta de los ratones modificados genéticamente con nicotinamida ribósido, un derivado de la vitamina B3 que aumenta los niveles intracelulares de NAD<sup>+</sup>, no observaron desarrollo tumoral. Incluso, cuando administraron esta dieta a ratones que ya habían desarrollado la enfermedad, los tumores reducían de tamaño y desaparecían.

Los resultados se han reproducido en otros tipos de tumores como el de páncreas. “Observamos los mismos resultados sobre ratones con adenocarcinomas pancreáticos que tienen daño en el ADN, por lo que pensamos que este tratamiento podría ser eficaz en otros tumores causados por oncogenes que provocan daño en el ADN, y por consiguiente un déficit de NAD<sup>+</sup>”, sostiene Krishna Tummala, primer firmante del trabajo.

---

Los resultados se han reproducido en otros tipos de tumores como el de páncreas

Además de trabajar con el modelo de ratón, los autores han cotejado los resultados sobre casi un centenar de muestras humanas. “Las procedentes de pacientes con HCC contienen niveles de URI que duplican los de las muestras sanas”, indica el artículo. Los datos, que además asocian a URI

con una peor prognosis o evolución de la enfermedad, sitúan al gen como un posible nuevo marcador en cáncer de hígado.

### **Futuro de las investigaciones**

Varios estudios epidemiológicos coinciden en asociar dietas pobres en triptófano –precursor de NAD<sup>+</sup>– con un aumento en la incidencia de determinados tipos de cáncer. También se ha observado que los suplementos diarios de vitamina B3 en poblaciones con deficiencias nutricionales crónicas reducen la incidencia de algunos tipos de cáncer, como el de esófago.

A pesar de los resultados, los investigadores alertan de que la eficacia de los suplementos nutricionales potenciadores de NAD<sup>+</sup> como terapia combinada en oncología no está demostrada en humanos. El equipo de Djouder ha comenzado una colaboración con el Programa de Investigación Clínica del CNIO, liderado por el oncólogo Manuel Hidalgo, para ampliar los estudios en ratones y valorar el posible salto a humanos.

#### **Referencia bibliográfica:**

Krishna S. Tummala, Ana L. Gomes, Mahmut Yilmaz, Osvaldo Graña, Latifa Bakiri, Isabel Ruppen, Pilar Ximénez-Embún, Vinayata Sheshappanavar, Manuel Rodríguez-Justo, David G. Pisano, Erwin F. Wagner & Nabil Djouder. Inhibition of De Novo NAD<sup>+</sup> Synthesis by Oncogenic URI Causes Liver Tumorigenesis through DNA Damage. *Cancer Cell* (2014) <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccell.2014.10.002>.

El trabajo es el resultado de una colaboración multidisciplinar con las Unidades de Bioinformática y Proteómica del CNIO, el *Royal London Hospital* y la *University College London NHS Trust* en Reino Unido. Ha contado con financiación de 'La Caixa', el Ministerio de Economía y Competitividad, la *Worldwide Cancer Research* y la *European Foundation for the Study of Diabetes* (EFSD).

Derechos: **Creative Commons**

TAGS

CÁNCER

CNIO

RATONES

ENSAYOS CLÍNICOS

VITAMINA

### Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)