

# MICROGRAVEDAD Y CÁNCER

## MICROGRAVITY AND CANCER

Jhony A. De La Cruz-Vargas<sup>1,a,b,c</sup>, David Lavan-Quiroz<sup>2,d,e</sup>

El espacio proporciona condiciones físicas que no son posibles en la Tierra, y resulta que esas condiciones pueden ser interesantes para estudiar el cáncer y una amplia gama de otras enfermedades. Las células del cuerpo humano normalmente crecen dentro de estructuras de soporte formadas por proteínas y carbohidratos, que es la forma en que los órganos y los tumores mantienen sus formas tridimensionales.

Becker<sup>1</sup> es el autor de un artículo publicado en Nature Reviews Cancer que examina las últimas cuatro décadas de investigación en biología celular en microgravedad, y cómo estos hallazgos se relacionan con la investigación del cáncer en la Tierra. Los experimentos en el transbordador espacial, los vehículos rusos y la estación espacial han mostrado cambios en las células inmunes, incluidos los cambios en las citoquinas de señalización celular, lo que indicaría que el sistema inmunitario podría mostrar supresión en microgravedad. Incluso la arquitectura de las células cambia en microgravedad, con cambios en las paredes celulares, organización interna y en sus formas básicas. En el espacio, según la revisión de Becker, las células son más redondas<sup>1</sup>.

Otros estudios han demostrado muchos cambios en la expresión genética. Durante una investigación sobre la misión STS-90 a bordo del transbordador espacial Columbia en 1998, las células se cultivaron durante seis días y se devolvieron a la Tierra para su análisis. Posteriormente, un examen de 10.000 genes reveló que la expresión de 1.632 genes se alteraron en microgravedad, en relación con los controles en la Tierra. Este fue el primer experimento que demostró que la reducción de la gravedad puede afectar a una amplia gama de genes<sup>2</sup>.

***La vía PTEN / FOXO3 / AKT regula la muerte celular y media la diferenciación morfogénica de las células de cáncer colorrectal en microgravedad simulada<sup>3</sup>.*** La gravedad es un factor físico importante que determina el estrés y la tensión alrededor de las células. Tanto en los experimentos espaciales como en la simulación terrestre, el cambio en la gravedad afecta la viabilidad y la función de varios tipos de células, así como las condiciones in vivo. Se ha demostrado que las células cancerosas mueren en condiciones de microgravedad. Esto puede ser explotado para una mejor comprensión de la biología molecular y la identificación de nuevas vías para potencial intervención terapéutica. El trabajo de Arun, describe el efecto de la microgravedad simulada utilizando el Sistema de Cultivo de Células Rotacionales - Recipiente de Relación de Aspecto Alto (RCCS-HARV) sobre la viabilidad y los cambios morfológicos de las células de cáncer colorrectal. Observamos que las células DLD1, HCT116 y SW620 mueren por apoptosis bajo microgravedad simulada (SM). El análisis de la expresión génica en células DLD1 mostró una regulación positiva de los supresores de tumores PTEN y FOXO3; lo que conduce a la regulación negativa de AKT y una mayor inducción de la apoptosis, a través de la regulación positiva de los inhibidores de CDK CDKN2B, CDKN2D. *Este estudio destaca la regulación de la función y viabilidad de las células bajo microgravedad a través de la vía PTEN / FOXO3 / AKT<sup>3</sup>.*

<sup>1</sup> Director General del INICIB, URP.

<sup>a</sup> Especialista en Oncología Médica.

<sup>b</sup> Maestría en Investigación Clínica.

<sup>c</sup> Doctorado en Medicina.

<sup>2</sup> Investigador especializado del INICTEL-UNI, Lima Perú.

<sup>d</sup> Investigador asociado al Instituto Fundación Teófilo Hernando adherido a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid España.

<sup>e</sup> Director Científico del Instituto Peruano de Investigación y Biotecnología, Lima Perú.

**Citar como:** Jhony A. De La Cruz-Vargas, David Lavan-Quiroz. Microgravedad y cáncer. [Editorial]. Rev. Fac. Med. Hum. 2017;17(4):7-11. DOI 10.25176/RFMH.v17.n4.1203

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

© Los autores. Este artículo es publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana, Universidad Ricardo Palma. Este es un artículo de Open Access distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citadas. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con [revista.medicina@urp.pe](mailto:revista.medicina@urp.pe)



EDITORIAL

### La Microgravedad altera el crecimiento y la progression del cáncer

La microgravedad afecta a varias células en el cuerpo de manera diferente; sin embargo, los mecanismos de tales efectos no se comprenden por completo. Por lo tanto, es imprescindible explorar diversos procesos fisiológicos y bioquímicos, en particular los que pueden influir en el proceso de carcinogénesis. Es poco conocido cómo la microgravedad afecta los eventos celulares y moleculares que determinan las respuestas fisiológicas y biológicas. También existe la posibilidad de cambios en las firmas epigenéticas durante la exposición a microgravedad que permanece sin explorar<sup>4</sup>.

*Kim, en un artículo reciente, demostró como con una maquina de microgravedad simulada, inhibio la proliferacion de células de linfoma: L-540 y HDLM-2<sup>5</sup>.*

### El papel de la microgravedad en el cáncer: una espada de doble filo<sup>6</sup>

La gravedad es una fuerza omnipresente que afecta a todos los seres vivos en la tierra. Después de que el hombre pisó la luna en 1969, la importancia de la gravedad se hizo más notoria. Los astronautas mostraron varios cambios fisiológicos bajo condiciones de microgravedad en el espacio. Las primeras investigaciones sobre el efecto de la

microgravedad en las células humanas se realizaron a través del Programa Skylab de los EE. UU. A principios de los años setenta. El objetivo de estos estudios fue estudiar los cambios fisiológicos y biomédicos a través de la imitación de la microgravedad en la tierra. Los resultados mostraron que todos los sistemas vivos biológicos, ya sea un organismo complejo o los unicelulares, son afectados por el medio ambiente circundante y adaptados a sus cambios. Las células embrionarias humanas, WI 38 se cultivaron en el Skylab III durante aproximadamente 28 días y los resultados revelaron que la tasa de crecimiento, bandas cromosómicas, índice mitótico o ciclo celular eran similares a las células humanas en la tierra. Sin embargo, había diferencias entre el Skylab III y los medios cultivados en células de la tierra en términos de consumo metabólico de los componentes. Las concentraciones elevadas de glucosa en los medios de cultivos en células Skylab III sugirieron que el metabolismo celular se alteraba por gravedad. Además, la matriz extracelular, la polarización celular y la interacción célula-célula fueron diferentes entre los dos medios de cultivo celular Skylab III y en la tierra.

Además de la evaluación de las células normales, algunos estudios se centraron en los efectos de la microgravedad en las células cancerosas desde diferentes puntos de vista. Varios procesos biológicos, que incluyen apoptosis, citoesqueleto, adhesión / matriz extracelular (MEC), proliferación, ciclo celular, reparación del ADN y replicación del ADN, respuesta al estrés, proteólisis, unión a enzimas, unión al factor de transcripción, migración, angiogenesis, y la señal de transducción se expresaron diferencialmente en las células cancerosas. El objetivo de esta editorial es centrarse en las consecuencias de exponer las células cancerosas a la gravedad reducida o microgravedad.

Resulta interesante explorar y discutir los diferentes efectos de la microgravedad en el comportamiento de las células cancerosas y la respuesta inmune. Se resumen algunos genes y proteínas estudiados recientemente en células de cáncer y su alternancia a través de la gravedad reducida o microgravedad. Finalmente, se señala la potencial aplicación terapéutica de la microgravedad en un futuro.

### Viabilidad y Apoptosis

Varios estudios han demostrado los efectos inhibidores de la microgravedad sobre la viabilidad y el crecimiento de las células cancerígenas. La

inhibición de una proteína anti-apoptótica, BCL-2, y la inducción de las proteínas relacionadas con la apoptosis, PARP, p-53 y Bax en células de cáncer de tiroides ml-1 se ha demostrado a través de la condición de microgravedad simulada [10]. El análisis Western blot de las proteínas celulares del melanoma BL6-10 descubrió la regulación positiva de Caspasa-3, 7 y 8 y la regulación negativa de Bnip3 y BCL-2. Además, a través de la reducción de la vía NF- $\kappa$ B, la regulación de moléculas incluyendo Uev1A, TICAM, T F2 y T F6, un complejo supresor de la apoptosis, NF- $\kappa$  B / p65 se localiza en el citoplasma [13]. **En conclusión, la microgravedad afecta a las células cancerígenas al inhibir las vías de señalización de supervivencia e inducir la muerte celular programada.**

### **Crecimiento y proliferación**

Los estudios han indicado que las proteínas que regulan el ciclo celular como la Cyclina D1 y B1 sufrieron una regulación negativa en microgravedad simulada en cáncer de mama y colorrectal. Recientemente, Kim et al. han estudiado el efecto de la microgravedad sobre las células cancerosas del linfoma de Hodgkin [17] en comparación con las células de los blastocitos dérmicos humanos normales. Curiosamente, la proliferación de células de cáncer de linfoma se inhibió, y la microgravedad condujo a la muerte celular; pero las células normales no fueron afectadas. Las proteínas ATM / ATR y CDK1 / 2 son esenciales para la transición del ciclo celular de S a G2 y disminuyen bajo microgravedad. El análisis de citometría de flujo confirmó que el número de células cancerígenas en la fase G2 se reduce .

Además, el ensayo de formación de colonias sobre células cancerosas (en melanoma, colorrectal y leucemia) reveló que la microgravedad disminuye la capacidad de las células cancerosas para formar colonias. Brie y col, mostraron que la gravedad reducida altera los genes y proteínas que controlan el ciclo celular, por lo que previene la proliferación de las células cancerosas y la formación de colonias esféricas.

### **Matriz extracelular (MEC) y citoesqueleto**

La microgravedad puede causar algunos cambios en la MEC y las proteínas citoesqueléticas en las células en cultivo y desencadena la formación de esferoides en algunos tipos de células cancerosas. Los esferoides son estructuras de arquitectura

tridimensional (3D), que pueden reflejar el estado fisiológico del tumor hasta cierto punto. Modificando las vías de señalización, la cantidad de MEC y las proteínas asociadas al crecimiento en 3D pueden interactuar en la formación de esferoides. Los estudios sobre la línea celular FTC-133 de cáncer de tiroides folicular revelaron que la expresión de VEGF, EGF y CTGF está regulada positivamente bajo la micrografía en cultivos bidimensionales (2D) y 3D.

**En resumen, la microgravedad causa algunos cambios en las interacciones célula-célula, adhesión, migración e invasión de las células cancerígenas.**

### **Microgravedad y respuesta inmune**

La microgravedad da como resultado la alternancia de las respuestas inmunitarias al modificar los compartimentos y las células del sistema inmune. En otro estudio, los científicos expusieron las células madre mesenquimatosas (MSCs) a la microgravedad simulada, y luego las inyectaron a los ratones desnudos como una vacuna contra el cáncer. Las MSC tratadas con microgravedad mostraron una mayor expresión de proteínas MHC1 y HSPs, y también indujeron respuestas citotóxicas dependientes de citoquinas y CD8 1-mediadas, que inhibieron por completo la proliferación de células de cáncer de pulmón y redujeron el tamaño y peso del tumor. Además, el análisis bioinformático ha revelado que la vía NF- $\kappa$ B se regulaba negativamente mediante la señalización Notch1. es, NF- $\kappa$ B mediada por los genes LPS, que desempeñó un papel clave en la activación de macrófagos estimulada por LPS a través de la microgravedad.

### **Posibilidad de enfoques terapéuticos**

La baja agregación de mutaciones y la tasa de cáncer en los astronautas pueden encender la idea en la mente de alguno científicos que la microgravedad podría tener el potencial de ser utilizada como un enfoque terapéutico en el tratamiento del cáncer.

Sin embargo, nuestra comprensión actual de los efectos de la microgravedad sobre las células cancerígenas sigue siendo limitada; hay algunas controversias entre los estudios relacionados.

Existen algunos estudios que confirman los efectos de la microgravedad sobre la activación de las células inmunitarias, la acumulación de proteínas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias, y la inducción de la secreción de citocinas. Además, la

microgravedad inhibe la proliferación de las células cancerosas y aumenta la sensibilidad del fármaco en el linfoma B, cáncer de hígado, cáncer de mama y el cáncer de pulmón no pequeñas células. CTGF, un gen del factor de crecimiento del tejido conectivo, se sobreexpresa en células papilares de carcinoma de tiroides bajo microgravedad y tiene una correlación negativa con la metástasis, el tamaño del tumor y el estadio clínico. Las moléculas de reparación del ADN de las células cancerígenas del melanoma como PARP, Ercc8, Rad23, Rad51 y Ku70 están reguladas negativamente a los niveles de transcripción y traducción. Además, los genes mediadores de la respuesta al daño del ADN, p53, PCNA, ATM / ATR y CDK1 / 2 se inhibieron significativamente. Los genes relacionados con la invasión, los genes MMP2 y MMP3 y otros genes relacionados con la angiogénesis en las células cancerígenas disminuyeron dependiendo de la gravedad. El análisis de microarrays ha descubierto que el MIR22HG como gen supresor tumoral, está regulado 4.4 veces positivamente bajo gravedad cero y este hallazgo ha sido validado por q-PCR.

En contraste, hay algunos estudios que señalan el papel de la microgravedad a favor de las células cancerosas<sup>7</sup>. La capacidad migratoria de las líneas celulares de cáncer de pulmón humano de adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas aumentó exponiéndose a la microgravedad. Algunos investigadores han encontrado algunas evidencias que muestran que la microgravedad podría inducir algunos tipos de cáncer, como la leucemia, los cánceres de pulmón, mama, ovario, hígado, cabeza y cuello<sup>7</sup>.

Estos resultados muestran diferentes efectos de la microgravedad en tumores sólidos y líquidos. Un mayor conocimiento a nivel molecular y genómico, así como de las condiciones ambientales, podrían explicar estos aparentes efectos duales. Con todo, parece demasiado pronto para decidir sobre la aplicación terapéutica de microgravedad en el cáncer.

## CONCLUSIÓN

Obviamente, las células cancerosas consideran la microgravedad como un estrés externo. La sobreexpresión de las proteínas relacionadas con el estrés celular, incluyendo HSP70 y ROS, y el ion Ca<sup>2+</sup> evidencia esta afirmación. En el estado de microgravedad, algunas células cancerosas se ensamblan en construcciones 3D multicelulares. Por lo tanto, la microgravedad simulada puede aplicarse como un factor inductor en la ingeniería de tejidos y la formación de esferoides. La microgravedad tiene diversos efectos sobre el crecimiento celular, la proliferación, la expresión génica, la producción de factores solubles, la señalización celular, la producción de MEC, la organización del citoesqueleto y la adhesión celular. Además, afecta la expresión de citoquinas, interleuquinas y otros compartimentos inmunes y activa las células inmunitarias. Con respecto a los enfoques analíticos derivados de las investigaciones basadas en el espacio, parece que la microgravedad podría utilizarse como una tecnología antitumoral y un método terapéutico en un futuro. Por lo tanto, los efectos de la microgravedad en las células normales y las cancerosas deberían ser más estudiados.

Desde que los primeros astronautas ingresaron al espacio, se sabe que la microgravedad tiene un impacto en su salud. Múltiples descubrimientos de la viabilidad reducida de las células cancerosas y la identificación de proteínas implicadas en la inhibición de la formación de esferoides en condiciones de microgravedad han atraído mucha atención. Por lo tanto, las nuevas tecnologías y el mayor conocimiento en esta área tienen un impacto a escala global. Al conectar la experiencia en condiciones de gravedad alteradas, medicina espacial e investigación biomédica, se abre un panorama interesante y promisorio. La búsqueda de nuevas estrategias de tratamiento del cáncer se destaca como una de las principales tareas para el desarrollo de medicamentos pioneros contra el cáncer y la posible traducción clínica del tratamiento del cáncer basado en nuevas proteínas diana identificadas por microgravedad.

*Correspondencia:* Jhony A. De La Cruz Vargas

*Dirección:* INICIB, Facultad de Medicina Humana, Edificio I-208. 2do piso. Avenida Benavides 5440, Surco

*Teléfono:* 708-0000 / *Anexo:* 6016

*Correo:* jhony.delacruz@urp.pe

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Holger Rehmann, Ernesto Arias-Palomo, Michael A. Hadders, Frank Schwede, Oscar Llorca y Johannes L. Bos Structure of Epac2 in complex with a cyclic AMP analogue and RAP1B Nature, doi: 10.1038/nature07187.
- Jeanne L. Becker & Glauco R. Souza. Using space-based investigations to inform cancer research on Earth Nature Reviews Cancer 13, 315–327 (2013). doi:10.1038/nrc3507.
- Hammond, T. G., E. Benes, K. C. O'Reilly, D. A. Wolf, R. M. Linnehan, J. H. Kaysen, P. L. Allen, and T. J. Goodwin. Mechanical culture conditions effect gene expression: gravity-induced changes on the space shuttle. *Physiol Genomics*. 2000 Sep 8;3(3):163-73.  
<http://www.physiology.org/doi/pdf/10.1152/physiolgenomics.2000.3.3.163#>
- Arun RP1, Sivanesan D1, Vidyasekar P2, Verma RS3. PTEN/FOXO3/AKT pathway regulates cell death and mediates morphogenetic differentiation of Colorectal Cancer Cells under Simulated Microgravity. *Sci Rep*. 2017 Jul 20;7(1):5952. doi: 10.1038/s41598-017-06416-4.
- Dhwani V. Jhala, Raosaheb K. Kale, Rana P. Singh. Microgravity Alters Cancer Growth and Progression. *Current Cancer Drug Targets*. 2014, Volume 14, Issue 4. DOI : 10.2174/1568009614666140407113633
- Kim YJ1, Jeong AJ2,3, Kim M1, Lee C4, Ye SK5,6,7,8, Kim S9,10. Time-averaged simulated microgravity (taSMG) inhibits proliferation of lymphoma cells, L-540 and HDLM-2, using a 3D clinostat. *Biomed Eng Online*. 2017 Apr 20;16(1):48. doi: 10.1186/s12938-017-0337-8.
- Reza Sahebi 1 , Maryam Aghaei 2 , Sina Halvaei 3 , Akram Alizadeh 1. The Role of Microgravity in Cancer: A Dual-edge Sword. *Multidisciplinary Cancer Investigation*, July 2017, Volume 1, Issue 3. DOI: 10.21859/mci-01036
- Chung JH, Ahn CB, Son KH, Yi E, Son HS, Kim HS, et al. Sim- ulated Microgravity E cts on Nonsmall Cell Lung Cancer Cell Proliferation and Migration. *Aerosp Med Hum Perform*. 2017;88(2):82-9. DOI: 10.3357/AMHP.4647.2017 PMID: 28095951

EDITORIAL

Indizado en:  
**latindex**

<http://www.latindex.org/latindex/ficha?folio=14280>

