

1. TÍTULO:

Efectos antitumorales de la melatonina: uso de diferentes formulaciones de melatonina para prevenir la resistencia de la quimio y de la radioterapia en el cáncer de cabeza y cuello

Descripción:

La resistencia a los fármacos es una de las principales limitaciones en la oncología clínica y la causa de la recaída en muchos pacientes, por lo que la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas se hace fundamental, así como la búsqueda de fármacos que potencien los efectos citotóxicos de los tratamientos habituales, sin potenciar los efectos adversos.

En nuestro Grupo de Investigación hemos demostrado que la melatonina, a altas concentraciones, activa los mecanismos apoptóticos en las células tumorales al actuar en las mitocondrias de dichas células, además de potenciar los efectos citotóxicos de la radio y de la quimioterapia. Sin embargo, en ratones xenotransplantados con células humanas de cáncer de cabeza y cuello (Cal-27), la cantidad de melatonina que entra en el tumor es muy inferior a la que entra *in vitro*. Estos datos parecen indicar que tiene que existir algún mecanismo que dificulte la entrada de melatonina, y de los oncostáticos en general, en el tumor. Por otro lado, muchos estudios demuestran que la matriz extracelular del tumor (ECM) se correlaciona con la resistencia a los tratamientos oncostáticos. A pesar de ello, el tamaño del tumor se redujo hasta un 60% cuando los ratones se trataron con melatonina durante 21 días, por lo que pensamos que si la melatonina entrase en el tumor en unas concentraciones similares a como lo hace *in vitro*, los resultados en términos de reducción y progresión del tumor serán mucho más significativos.

Por tanto, teniendo en cuenta que la resistencia que presentan los tumores a los tratamientos oncostáticos podría ser consecuencia de la ECM, el objetivo principal de nuestro estudio es potenciar la entrada de melatonina en el tumor con la finalidad de incrementar los mecanismos apoptóticos, producir una degradación de la ECM desde el interior de la célula tumoral y, de esta forma, incrementar la citotoxicidad de la quimio y de la radioterapia, además de reducir los efectos adversos.

Para ello el primer objetivo será estudiar si un incremento de la concentración de melatonina en el tumor inducido en ratones con xenoinjertos de células SCC-9, produce una degradación de la ECM, y potencia los efectos citotóxicos del cisplatino y de la radioterapia. Para ello, se evaluarán los efectos de la melatonina inyectada directamente en el tumor, o aplicada mediante un gel o una crema de absorción transdérmica que facilite la entrada de la melatonina en dicho tumor.

El segundo objetivo será solicitar los permisos a la Agencia del Medicamento para un ensayo clínico.

Singularidad:

Existen muchos ejemplos de fármacos que muestran un comportamiento citotóxico en células tumorales *in vitro*, y que pierden su eficacia *in vivo* o cuando se llevan a la clínica. En muchos casos, esta quimiorresistencia es debida al microambiente del tumor.

Con este tratamiento que proponemos se podría alterar la ECM y aumentar la citotoxicidad de la radio y/o quimioterapia de los pacientes con cáncer, al mismo tiempo que disminuirían los efectos adversos. Se podrían reducir los casos de resistencia a los tratamientos oncostáticos y se conseguiría un tratamiento mucho más eficaz reduciendo las recaídas. Por tanto, estos resultados podrían suponer un prometedor tratamiento del cáncer de cabeza y cuello y que, posteriormente, se podría trasladar a otros tipos de tumores.

En la actualidad se están realizando múltiples ensayos clínicos tanto a nivel nacional como internacional con diferentes drogas antitumorales. Sin embargo, hasta la fecha no hay ningún ensayo clínico dirigido a la eliminación de la ECM. La razón es que cualquier fármaco

dirigido hacia la ECM de las células tumorales también afectaría a la ECM de los tejidos sanos y sería muy tóxico. Sin embargo, con el tratamiento que proponemos se actuaría desde el interior de la célula tumoral por lo que no se afectaría la ECM del resto de los tejidos. Por tanto la combinación de la melatonina con los fármacos antitumorales habituales podría ser una estrategia eficaz en el tratamiento del cáncer, además de disminuir los efectos adversos.

Importancia:

Al día de hoy, no hay estudios sobre el potencial terapéutico o la capacidad de la melatonina para reducir las recidivas en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, así como la resistencia a los tratamientos oncostáticos, como por ejemplo al cisplatino.

Se trataría de un tratamiento totalmente novedoso que daría lugar a una patente de aplicación del gel de melatonina para potenciar los efectos oncostáticos de la radio y de la quimioterapia.

El gel está patentado para la aplicación en mucositis. Tenemos la patente nacional (nº publicación: 201231849) e internacional (PCT_ES2012_070728); hemos entrado en fases nacionales en Europa, Estados Unidos, China, Rusia, Brasil, Méjico, Canadá y Japón. Hasta la fecha, tenemos la concesión de la patente en España, Europa, Estados Unidos y Australia.

También se solicitaría el permiso a la Agencia del Medicamento para la realización de un ensayo clínico con el gel de melatonina en pacientes con cáncer de cabeza y cuello para potenciar los efectos de la quimio y/o radioterapia. De hecho, en estos momentos se está realizando un ensayo clínico con un gel de melatonina para prevenir la mucositis en 80 pacientes con cáncer de cabeza y cuello en siete hospitales (Vall d'Hebron, San Pau, ICO-Hospitalet, ICO-Girona, ICO de Badalona, Miguel Servet de Zaragoza y La Paz de Madrid).

Los estudios se extenderían a otro tipos de tumores como el melanoma o glioblastoma, que presentan una gran resistencia a los tratamientos antitumorales. Tenemos una colaboración con el Dr Quiñones, Jefe de Servicio de Neurocirugía del Hospital Johns Hopkins de Baltimore, y experto a nivel mundial en glioblastoma, y recientemente trasladado a la clínica Mayo en Florida con el puesto de Chair, Neurologic Surgery. Estamos estudiando en colaboración con ellos los efectos de la melatonina en un modelo de glioblastoma. La becaria Ana Guerra de mi Grupo de Investigación ha realizado recientemente una estancia en su laboratorio. Durante el periodo de marzo a mayo del 2017, otra becaria de mi Grupo de Investigación, Beatriz Fernández Gil realizará otra estancia de 3 meses ya en la Clínica Mayo, para completar los estudios iniciados en el Johns Hopkins (adjunto cartas de invitación al final del resumen). Por lo que estos estudios tendrían una gran importancia, no solo a nivel nacional, sino a nivel internacional.

Potencial del proyecto

En este proyecto proponemos un estudio pionero y ambicioso que contribuirá a conocer mejor los efectos de la melatonina en la célula tumoral, y su posible uso en la clínica humana tras los ensayos clínicos pertinentes.

Por otro lado, basándonos en nuestra experiencia, con este proyecto que se solicita podremos obtener unos resultados originales publicables en revistas de gran impacto, así como en congresos nacionales e internacionales, conferencias, revisiones, etc, ya que no hay estudios actualmente sobre el tema propuesto.

La IP de este proyecto colabora con el Dr. Quiñones (Chair, Neurologic Surgery) de la Clínica Mayo de Florida estudiando los efectos de la melatonina en un modelo de glioblastoma, y con el Dr Pilarsky de la Universidad de Dresden estudiando los efectos de la melatonina en células tumorales pancreáticas (Ver documento adjunto). Por otro lado, la IP de este proyecto colabora con el Instituto de Neurociencia de la Universidad de Antioquia (Colombia) a través de la Profesora Marlene Jiménez. Además de colaborar con la Universidad de San Antonio (Texas, USA) a través del profesor Reiter, experto internacional en melatonina, y con el Profesor Daniel Cardinali de la Universidad de Buenos Aires, gran experto en

melatonina, con el cual la IP acaba de publicar una revisión de los efectos oncostáticos de melatonina (J Integr Oncol 2016; S1 006, 1-25). Por tanto, atendiendo a todos estos datos los resultados de este proyecto tendrán una gran repercusión internacional.