

Ritmos biológicos, cáncer y cronoterapia

Elisabet Ortiz-Tudela, Ángeles Rol, Juan Antonio Madrid

Laboratorio de Cronobiología, Facultad de Biología, Universidad de Murcia

INTRODUCCIÓN

El reloj biológico se encarga de coordinar todos los procesos que se llevan a cabo en el organismo. En una situación normal, todos estos procesos ocurren en el momento óptimo para el correcto funcionamiento del organismo, tal y como ocurre en una orquesta bien sincronizada. Sin embargo, en ciertos casos, algunos de estos procesos pueden perder la sincronía entre ellos dando lugar a la llamada disrupción circadiana o cronodisrupción. Esta situación tiene especial incidencia en trabajadores a turnos rotatorios (como ocurre en el personal sanitario) o en personal de vuelos transoceánicos. La disrupción circadiana crónica que padecen estas personas cursa con sensación de malestar, insomnio y problemas digestivos. Dado la similitud de estos síntomas con los experimentados por las personas que se desplazan a otros husos horarios, esta situación también se ha denominado jet-lag crónico.

Además de estos síntomas “leves” causados por el desajuste del reloj, aquellas personas que experimentan disrupción circadiana crónica, tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades como diabetes, síndrome metabólico, problemas cognitivos y afectivos y, cáncer. Tanto es así, que la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC) incluyó en 2007 el trabajo a turnos rotatorio como un posible factor carcinogénico.

De este modo, entre los trabajadores a turnos rotatorios existe un porcentaje de casos de cáncer de colon en hombres y cáncer de mama en mujeres más elevado que entre el resto de la población que no trabaja a turnos. Además, la problemática se complica aún más ya que las personas que padecen un cáncer y experimentan una alteración de sus ritmos biológicos ya sea debido al cáncer por sí mismo, a la administración de los tratamientos quimioterápicos o ambas cosas, cuentan con una esperanza de vida a corto plazo inferior a la de aquellos pacientes de cáncer con un sistema circadiano robusto.

Estos hechos han despertado el interés de los científicos de todo el mundo en el estudio de las relaciones entre el reloj biológico y el cáncer durante los últimos años.

CRONOTERAPIA DEL CÁNCER

El grupo de investigación más avanzado en este tipo de estudios se encuentra en Francia (Grupo de Cronoterapia, INSERM U776 “Ritmos biológicos y cáncer”, Hospital Paul Brousse, Villejuif). Allí, bajo la dirección de Francis Lévi, se han desarrollado unos tratamientos quimioterápicos basados en los ritmos del paciente y que intentan por un lado, maximizar la eficacia del tratamiento contra el cáncer y, por otro lado, minimizar los efectos secundarios que éste tiene sobre los pacientes.

Las premisas sobre las que se basa este exitoso tipo de tratamiento son las siguientes:

1. Las células cancerígenas se dividen y proliferan a lo largo del día de modo prácticamente constante.
2. Las células sanas de nuestro cuerpo presentan ritmos de proliferación a lo largo del día, habiendo momentos en los que se encuentran expuestas al daño producido por los agentes quimioterápicos y momentos en los que están más protegidas.
3. El organismo es capaz de metabolizar y eliminar sustancias dañinas para él en unos momentos del día de modo más eficaz que en otros.

Así, el grupo de Francis Lévi se dispuso a estudiar los ritmos de detoxificación, es decir, los ritmos de limpieza y desecho de los compuestos tóxicos para el organismo, y de proliferación celular de las células sanas para encontrar el mejor momento de administración del tratamiento. Ésta es una tarea complicada porque cada una de las sustancias comúnmente empleadas en el tratamiento del cáncer inciden sobre un aspecto concreto de la división celular y por ello, necesitan del estudio por separado de cada una de ellas en ratones y en células humanas en cultivo de laboratorio. Más tarde, gracias a la modelización matemática, este grupo del INSERM consiguió crear una serie de protocolos cronomodulados, esto es, tratamientos que tienen en cuenta la hora de administración para cada uno de los compuestos utilizados (Figura 1). Estos protocolos, a diferencia de lo que ocurre en el resto de hospitales del mundo, se administran en

casa del paciente, sin necesidad de que se ingrese en el hospital, gracias a una discreta bomba de infusión que se programa en el hospital y con la que los pacientes se van a su casa. Una vez allí, la propia bomba se encarga de infundir los medicamentos siguiendo el protocolo definido por el oncólogo al cargo durante los días programados (4 o 5 días, dependiendo del protocolo).

Este aspecto supone de por sí una gran ventaja con respecto a los tratamientos convencionales, puesto que resulta en una reducción del tiempo de hospitalización, una disminución del coste por tratamiento para cada sesión de quimioterapia y, sobre todo, una mejora de la calidad de vida para el paciente de cáncer.

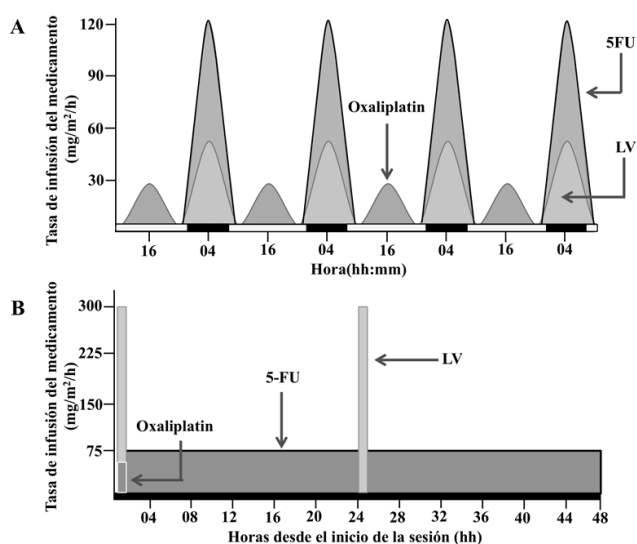


Figura 1. Combinación de protocolos de administración de quimioterapia para cáncer metastásico colorrectal con 5-Fluoracilo (5-FU), leucovorina (LV) y oxaliplatin.

(a) ChronoFLO4. Combinación cronomodulada de 5-FU, LV y oxaliplatin durante 4 días, con picos de tasa de infusión en los momentos de menor toxicidad y mayor eficacia.

(b) FOLFOX2. Combinación convencional de estos mismos medicamentos sin tener en cuenta la programación circadiana. La única especificación consiste en la infusión secuencial de oxaliplatin, LV y 5-FU durante 2 días. Sin embargo, el inicio del tratamiento depende únicamente de la organización interna del hospital.

Modificado con permiso de Ortiz-Tudela et al., 2013.

Además, estos tratamientos administrados en función de la hora del día, consiguen que la dosis de medicamento administrada pueda ser incrementada en comparación con los tratamientos convencionales puesto que se administra cuando el organismo es más resistente a él. Pero lo más importante es que de este modo, se consigue maximizar la eficacia del tratamiento ya que ataca específicamente a las células tumorales generando menor daño colateral. Este tipo de administración permitió asimismo la recuperación de un

medicamento quimioterápico antiguamente descartado por su alta toxicidad para las células sanas: el oxaliplatin.

Este aumento de la eficacia y esta disminución de los efectos secundarios se traducen en una mejora de la calidad de vida del paciente y, sobre todo, en un incremento de la supervivencia de estos pacientes en comparación a aquellos que reciben un tratamiento convencional.

La multitud de estudios clínicos realizados hasta la fecha en relación a los tratamientos convencionales contra el cáncer frente a los cronomodulados, han puesto de manifiesto la necesidad de cambiar uno de los paradigmas grabados a fuego en el mundo de la oncología: a mayor toxicidad del tratamiento, mayor eficacia y mayor supervivencia del paciente. Así, los molestos e incluso peligrosos efectos secundarios de los tratamientos quimioterápicos convencionales son considerados como un marcador de eficacia. Sin embargo, cuando aplicamos tratamientos cronomodulados, esta relación cambia de sentido: cuando se administra un tratamiento a la hora y en la dosis adecuada, se reducen los efectos secundarios del tratamiento, lo que está relacionado con una mayor eficacia antitumoral y una mayor supervivencia (Figura 2). Es más, la existencia de efectos secundarios al tratamiento es un indicador de baja eficacia.

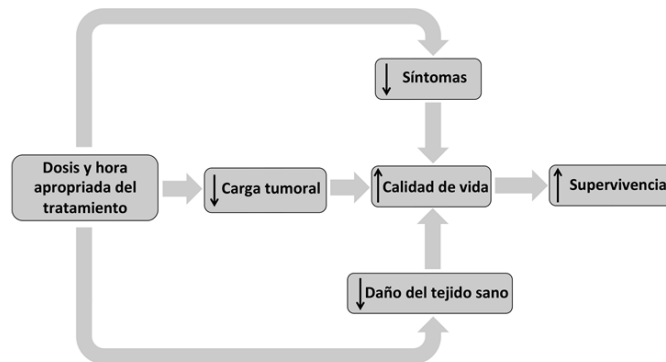


Figura 2. Ventajas teóricas de la cronoterapia circadiana para la tolerancia, calidad de vida y supervivencia.

Modificado con permiso de Ortiz-Tudela et al., 2013.

La administración de los agentes antitumorales en su momento óptimo y dosis seguras contribuye por un lado, a la disminución de la carga tumoral y, por otro lado, a la disminución de los efectos secundarios al tratamiento. Como resultado, los pacientes experimentan síntomas menores y muestran menor daño en el tejido sano. De este modo, la calidad de vida de estos pacientes se ve mejorada y todo ello, tiene un impacto favorable en la supervivencia.

VARIEDAD INTERINDIVIDUAL

Hasta ahora, la cronoterapia, al igual que la quimioterapia convencional, se ha establecido en función de protocolos estándar basados en la experimentación animal y adaptados a los humanos dependiendo de ciertos parámetros como la edad y el peso. Sin embargo, la alta variabilidad entre los humanos supone un desafío a la hora de encontrar el momento óptimo de administración de la quimioterapia.

Entre los seres humanos existen distintos cronotipos (diferencias en la preferencia sobre la hora para desempeñar las actividades cotidianas), desde el matutino extremo hasta el vespertino extremo pasando por el cronotipo intermedio. Además, estas preferencias se ven modificadas con la edad (existe una tendencia a la matutinidad en la infancia que se va transformando en vespertinidad hasta la adolescencia y vuelve hacia la matutinidad en edad avanzada) y el sexo. De este modo, la fase de los ritmos de cada individuo (el “horario” de los ritmos en cada persona) puede variar hasta 12 horas entre distintos sujetos (figura 3)! Así, la administración de un tratamiento cronomodulado estándar, basado en experimentos animales donde la homogeneidad es muy alta, podría resultar en la infusión de los medicamentos en horas internas muy distintas entre distintos pacientes. Por ello, la nueva corriente de este tipo de investigaciones consiste en evaluar la fase y la robustez de los ritmos de un paciente antes de recibir el tratamiento y consecuentemente, adaptar el mismo en función de sus características personales.



Figura 3. Distribución de un marcador de fase para el ritmo de actividad-reposo de 24 pacientes de cáncer antes de recibir tratamiento. El periodo nocturno estándar está marcado como una franja negra entre medianoche y las ocho de la mañana. Se muestran los valores individuales (rombos negros) y la media más su error para todos los sujetos.

¡Nótese las diferencias interindividuales que pueden llegar hasta casi 12 horas!

Modificado con permiso de Ortiz-Tudela et al., 2014.

Además de evaluar la fase de los ritmos antes con el fin de adaptar el tratamiento al paciente, es importante evaluar si éste está bien “sincronizado”, esto es, si su reloj biológico es robusto. La relevancia de que esto sea así radica en que si el reloj no funciona correctamente, el tratamiento quimioterápico cronomodulado podría perder su eficacia, ya que el tratamiento no se aplicaría en el momento óptimo. En estos casos, se proponen medidas de fortalecimiento del reloj antes de empezar la quimioterapia, como los tratamientos de luminoterapia consistentes en exponer al paciente a una

fuente de luz brillante durante ciertos momentos del día y/o farmacológicos, tal como la administración controlada de la hormona melatonina.

EVALUACIÓN DE LOS RITMOS BIOLÓGICOS EN PACIENTES DE CÁNCER:

La localización del reloj principal o marcapasos central (en los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo) impide la evaluación directa de su funcionamiento. Así, los cronobiólogos evalúan indirectamente el estado del reloj biológico a través de los distintos ritmos biológicos que hay en el organismo. Teóricamente, cualquier variable biológica rítmica puede reflejar el estado del reloj pero debido a las dificultades metodológicas o a la invasividad de algunas de las técnicas de medida necesarias (una sonda rectal para medir la temperatura central o la necesidad de tomar varias muestras sanguíneas al día para evaluar el ritmo de ciertas hormonas, por ejemplo), se recurren a medidas no invasivas, pero igualmente fiables.

El ritmo de actividad-reposo en la muñeca es uno de los sistemas más utilizados gracias al desarrollo de relojes capaces de registrar la actividad diaria del sujeto durante un periodo prolongado de tiempo. Otro de los ritmos estudiados es el ritmo de temperatura de la piel de la muñeca, monitorizado gracias a pequeños sensores que en contacto con la piel de la muñeca, miden la temperatura con una frecuencia de muestreo programable y durante largos periodos de tiempo. Estas dos medidas tienen la ventaja de requerir una participación mínima por parte del paciente, ya que sólo tiene que colocarse los sensores y seguir con su vida diaria.

Otras medidas un poco más invasivas y que requieren la colaboración activa del sujeto son las tomas de muestra de saliva y/u orina varias veces al día para evaluar los ritmos de ciertas hormonas tales como la melatonina y el cortisol.

La evaluación de uno sólo de estos ritmos puede llevar a la mala interpretación del estado del reloj biológico puesto que cada variable está influenciada o enmascarada por distintas señales externas y poseen mayor o menor carácter endógeno, es decir, dependen más o menos de la voluntad del sujeto. Por ejemplo, el ritmo actividad-reposo puede ser modificado por el sujeto ya que puede moverse a una determinada hora o no hacerlo, sin que ello sea forzosamente fiel reflejo de las órdenes del reloj biológico. Del mismo modo, el ritmo de temperatura puede estar influenciado por la temperatura externa, el sueño, la ingestión de alimentos o asociado a una postura determinada. Así, últimamente se ha propuesto la integración de varias señales rítmicas con el fin

de que los artefactos se atenúen y se acentúen las características rítmicas endógenas.

Existen infinidad de sistemas comerciales disponibles para la evaluación de cada ritmo por separado y, hasta ahora, uno sólo capaz de integrar la información de tres ritmos biológicos en una sola variable llamada TAP (de Temperatura periférica, Actividad motora y Posición corporal). Esta integración de variables, desarrollada en el Laboratorio de Cronobiología de la Universidad de Murcia, ha demostrado su utilidad y versatilidad para evaluar el estatus del sistema circadiano en pacientes de cáncer, de deterioro cognitivo, en personas mayores y además, ha resultado una herramienta muy útil y fiable para la determinación del ritmo de sueño-vigilia.

PUNTOS CLAVES:

1. Un reloj biológico alterado aumenta el riesgo de padecer ciertas enfermedades como cáncer.
2. Existen tratamientos para el cáncer que tienen en cuenta el momento de administración del tratamiento para lograr una mayor eficacia y menores efectos secundarios a los medicamentos.
3. Es importante evaluar el estado y la fase de los ritmos biológicos antes de administrar un tratamiento cronomodulado, con el fin de adaptar el tratamiento al paciente y maximizar la eficacia.

REFERENCIAS:

Ancoli-Israel, S., Rissling, M., Neikrug, A., Trofimenko, V., Natarajan, L., Parker, B.A., et al., 2012. Light treatment prevents fatigue in women undergoing chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer*. 20:1211–9.

Bonmati-Carrion, M.A., Middleton, B., Revell, V., Skene, D.J., Rol, M.A., Madrid, J.A., 2013. Circadian phase assessment by ambulatory monitoring in humans: Correlation with dim light melatonin onset. *Chronobiol Int*. 31: 37-51.

Evans, J.A., Davidson, A.J., 2013. Health consequences of circadian disruption in humans and animal models. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 119: 283–323.

Haus, E.L., Smolensky, M.H., 2013. Shift work and cancer risk: potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev*. 17: 273–84.

Innominato, P.F., Giacchetti, S., Moreau, T., Bjarnason, G.A., Smaaland, R., Focan, C., et al., 2013. Fatigue and weight loss predict survival on circadian chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 119: 2564–73.

Innominato, P.F., Giacchetti, S., Bjarnason, G.A., Focan, C., Garufi, C., Coudert B., et al., 2012. Prediction of overall survival through circadian rest-activity

monitoring during chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer*. 131: 2684–92.

Innominato, P.F., Giacchetti, S., Moreau, T., Smaaland, R., Focan, C., Bjarnason, G.A., et al., 2011. Prediction of survival by neutropenia according to delivery schedule of oxaliplatin-5-Fluorouracil-leucovorin for metastatic colorectal cancer in a randomized international trial (EORTC 05963). *Chronobiol Int*. 28: 586–600.

Innominato, P.F., Focan, C., Gorlia, T., Moreau, T., Garufi, C., Waterhouse, J., et al., 2009. Circadian rhythm in rest and activity: a biological correlate of quality of life and a predictor of survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Res*. 69: 4700–7.

Lévi, F., Dugué, P.A., Innominato, P., Karaboué, A., Dispersyn, G., Parganiha, A., et al., 2014. Wrist actimetry circadian rhythm as a robust predictor of colorectal cancer patients survival. *Chronobiol Int*. 31: 891-900.

Lévi, F., Okyar, A., 2011. Circadian clocks and drug delivery systems: impact and opportunities in chronotherapeutics. *Expert Opin Drug Deliv*. 8: 1535–41.

Lévi, F., Okyar, A., Dulong, S., Innominato, P.F., Clairambault J., 2010. Circadian timing in cancer treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 50: 377–421.

Ortiz-Tudela, E., Iurisci, I., Beau, J., Karaboue, A., Moreau, T., Rol, M.A., et al., 2014. The circadian rest-activity rhythm, a potential safety pharmacology endpoint of cancer chemotherapy. *Int J Cancer*. 134: 2717-25.

Ortiz-Tudela, E., Mteyrek, A., Ballesta, A., Innominato, P.F., Lévi, F., 2013. Cancer chronotherapeutics: experimental, theoretical, and clinical aspects. *Handb Exp Pharmacol*. 261–88.

Ortiz-Tudela, E., Martinez-Nicolas, A., Campos, M., Rol, M.A., Madrid, J.A., 2010. A new integrated variable based on thermometry, actimetry and body position (TAP) to evaluate circadian system status in humans. *Array*, editor. *PLoS Comput Biol*. 6:e1000996.

Seely, D., Wu, P., Fritz, H., Kennedy, D.A., Tsui, T., Seely, A.J.E., et al., 2012. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Integr Cancer Ther*. 11:293–303.