

Innovaciencia 2015; 3 (1)sup 1: 8 - 9

TERAPIAS SELECTIVAS CONTRA CÁNCER HEPÁTICO Y DE SENO, DIRIGIDAS A LA BIOENERGÉTICA MITOCONDRIAL

Sandra Milena Sanabria Barrera^{1,2}, Lissette Carolina Sánchez Aranguren^{1,2}, Micael Hardy³, Olivier Ouari³, Marcos López Casillas^{1,2}

Grupo de Investigación. COL 0016944-Grupo de Investigación Biomédica Traslacional. Clasificación COLCIENCIAS: A1

Cómo citar este artículo: Sanabria Barrera SM, Sánchez Aranguren LC, Hardy M, Olivier Ouari, López Casillas M. Terapias selectivas contra cáncer hepático y de seno, dirigidas a la bioenergética mitocondrial. Innovaciencia facultad cienc. exactas fis. naturales. 2015; 3(1) sup 1: 8 - 9

Artículo recibido el 20 de abril de 2015 y aceptado para publicación el 10 junio de 2015

El cáncer hepático o carcinoma Hepatocelular (HCC) y el Cáncer de Seno Triple Negativo (por sus siglas en inglés TNBC, Triple Negative Breast Cancer) son problemas de salud pública en el mundo, por su difícil tratamiento y alta resistencia a la quimioterapia. En el caso del HCC, dado la aparición tardía de los síntomas y signos de la enfermedad, rara vez se diagnóstica a tiempo, siendo fatal dentro de los 3 a 6 meses siguientes a su diagnóstico. TNBC representa aproximadamente el 15-20% de todos los casos de cáncer de mama y generalmente se considera como el más severo subgrupo dado que no expresa los genes para los receptores de estrógenos, progesterona y HER2 (por sus siglas en inglés, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), por lo tanto, no responde a la hormonoterapia (como tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa) ni a las terapias dirigidas a los receptores de HER2, como *Herceptin* (nombre genérico: trastuzumab), conllevando un mayor riesgo de recaída y una tasa de mortalidad más alta en comparación con otros subtipos de cáncer de mama.

En la actualidad, los fármacos utilizados para el tratamiento del cáncer, como la *doxorubicina*, son agentes citostáticos que causan arresto celular, y que inducen apoptosis por aumento de niveles de Bax y p38 MAPK, mediados por la inhibición de Akt. Desafortunadamente, la *doxorubicina*, a pesar de sus propiedades contra el cáncer, induce miocardiopatía severa, aparentemente por la inhibición de la citocromo C oxidasa subunidad Vb y por aumentar la producción de ROS. Otros enfoques incluyen inhibidores de la vía MAPK quinasa como el Nexavar® (sorafenib), e inhibidores Tirocin-Kinasa con actividad contra los receptores del factor de crecimiento epidérmico 1 y 2, como el Tacerva® (erlotinib). Sin embargo, ninguno de ellos son eficaces, no sólo porque no son capaces de inhibir totalmente la proliferación tumoral, sino también

Palabras clave: Energy Metabolism /Bioenergética, Liver Neoplasms/Cáncer hepático, Breast Neoplasms/ Cáncer de Mama.

1. Fundación Cardiovascular de Colombia, Colombia. E-mail: direccioncientificabt@fcv.org

2. Universidad del Valle, Colombia.

3. Universités d'Aix-Marseille, France.

porque afectan a las células normales conduciendo en la mayoría de los casos a insuficiencia renal aguda y muerte.

Se conoce que tanto el HCC y el TNBC se caracterizan por la disfunción mitocondrial, la glicólisis elevada, el aumento en el metabolismo glutaminólisis, la producción de lactato y la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Actualmente, está ampliamente aceptado que el metabolismo mitocondrial está normalmente reprogramado para permitir el crecimiento de células de cáncer y la proliferación. Por ejemplo, la fosforilación oxidativa mitocondrial en el cáncer es esencial para satisfacer la creciente demanda de la biosíntesis de metabolitos necesarios para la proliferación de células tumorales sin restricciones. Del mismo modo, los niveles alterados de ciertos subproductos metabólicos de las mitocondrias, tales como ROS, han sido implicados en la iniciación del tumor y mantenimiento, así como son esenciales para tumorigenicidad mediada por *Kras*.

Las terapias selectivas dirigidas a la afectación de la bioenergética mitocondrial de HCC y TNBC, se convierten en una estrategia potencial con resultados prometedores. Recientemente hemos sintetizado dos compuestos dirigidos a la mitocondria MTA (Mitochondria Target Agent), Mito-SG1 y Mito-metformina, cuyos compuestos parenterales son SG1 y Metformina respectivamente, son conjugado a un catión de *alquil trifenilfosfina*. Dado las diferencias del potencial de membrana de las células tumorales, estos compuestos tienen una acumulación selectiva permitiendo su acción directa sobre la mitocondria de las células de HCC y TNBC.

En nuestros resultados preliminares encontramos que Mito-SG1 inhibe el crecimiento de la línea celular de HCC HepG2, a concentraciones de 2.5 μM a las 24 horas de tratamiento. Mito-SG1 ejerce efectos citotóxicos con

una IC_{50} de 3.6 μM , con intervalos entre 2.3 μM y 5.9 μM . Adicionalmente Mito-SG1 genera una afectación del potencial de membrana a las 24 horas de tratamiento, evidenciando una inducción temprana a apoptosis vía mitocondrial. Por su parte la Mito-metformina presentó sobre la línea celular HepG2 una IC_{50} de 358.7 μM , una concentración mayor que la requerida por Mito-SG1, concluyendo en HCC que la línea celular es más susceptible al desequilibrio del estado *redox* ocasionado por Mito-SG1, que a la posible afectación causada por la activación de AMPK o inhibición de la glicerofosfato deshidrogenasa, ocasionada por Mito-metformina.

Mito-SG1 genera efectos citotóxicos en las líneas celulares triple negativas de seno MDA-MB-231 y MDA-MB-468, con IC_{50} que oscilan entre 1 y 2 μM del compuesto, así como una afectación del potencial de membrana, indicándonos que la mitocondria es su blanco de acción.

Mito-SG1 presentó efectos sinérgicos con erlotinib y *doxorubicina* en la línea celular HepG2, así como un efecto aditivo con sorafenib. En el caso de MDA-MB-231, Mito-SG1 potencia los efectos citotóxicos de *doxorubicina*, sugiriéndonos su potencial uso como coadyuvante del tratamiento.

Aspectos éticos. En el desarrollo de esta investigación no se incluyeron estudios en humano o animales, por lo que su desarrollo no implicó ningún tipo de riesgo y por ende, no le aplican las consideraciones de la Resolución 8430 de 1993. Los experimentos fueron realizados en líneas celulares comerciales.