

2011 Octubre, 2(3): 1-1

## **EFFECTO ANTIPROLIFERATIVO Y PROAPOPTOTICO DE LAS ESTATINAS EN TUMORES SUBCUTANEOS DE A549 IMPLANTADOS EN RATONES NUDE**

Galle M<sup>1</sup>, Salas M<sup>2</sup>, Gonzalez P<sup>3</sup> y Garcia de Bravo M<sup>1</sup>

<sup>1</sup> INIBIOLP (UNLP-CONICET CCT La Plata) y Cátedra de Biología, <sup>2</sup>CIC (UNLP-CONICET CCT La Plata) y Cátedra de Fisiología, <sup>3</sup>Cátedra de Patología B. Fac. de Cs. Médicas. La Plata.

E-mail: nelagalle@gmail.com

### **Introducción**

La familia de las estatinas está constituida por drogas naturales (de origen fúngico), semisintéticas (obtenidas por modificaciones de las anteriores) y sintéticas. Estos compuestos son estructuralmente similares a la mevalonolactona, característica que les posibilita actuar como inhibidores competitivos de la 3-hidroxi-3-metil glutaril CoA reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de HMG-CoA en mevalonato y constituye el punto clave en la regulación de la velocidad de la llamada vía del mevalonato. Esta es una ruta metabólica muy ramificada donde, además de colesterol (producto final mayoritario), se generan otros productos finales que desempeñan importantes funciones en la célula como dolicol (participa en la glicosilación de proteínas), ubiquinona (constituyente de la cadena transportadora de electrones de mitocondrias) y grupos isopreno de proteínas isopreniladas (involucradas en vías de transducción de señales relacionadas con la proliferación celular). Uno de los posibles efectos de las estatinas es la modulación del crecimiento celular. Las proteínas Ras y Rho, para las cuales la prenilación es indispensable para su actividad, regulan señales de traducción que se encargan de la transcripción de genes involucrados en la proliferación y diferenciación celular, así como en la apoptosis. Mutaciones en los genes que codifican por estas proteínas forman oncogenes encontrados en una amplia variedad de tumores; por ejemplo, en un 90% de las neoplasias de páncreas, 50% de las tumoraciones de colon y tiroides y, aproximadamente, en un 30% de las leucemias mieloides y en el cáncer de pulmón.

### **Objetivos**

Evaluar el efecto de las estatinas en el crecimiento tumoral en ratones nude portadores de tumor subcutáneo de la línea celular A549 y determinar si se induce apoptosis en dichos tumores.

### **Materiales y Métodos**

Se utilizaron ratones NIH hembras portadoras del genotipo nu/nu. Los animales de aproximadamente 6 semanas de edad, provistos por el Centro Atómico Ezeiza, fueron criados en nuestro bioterio en ambiente climatizado, con ciclos de luz (6 a.m. a 6 p.m.) y oscuridad (6 p.m. a 6 a.m.) controlados en forma automática. Los animales fueron alimentados "ad libitum" con una dieta standard de laboratorio para roedores esterilizada con radiación gamma, permitiéndoseles libre acceso al consumo de agua esterilizada en autoclave. Los animales fueron implantados subcutáneamente con la línea tumoral A549 y fueron divididos en dos grupos, grupo control y grupo experimental al que se le suplementó la dieta con una concentración de 0.5mM de Simvastatin en el agua de bebida. Durante el tratamiento se midió el crecimiento relativo del tumor en los diferentes lotes de animales utilizando un calibre.

Se determinó el porcentaje de células apoptóticas en los tumores obtenidos al momento del sacrificio de los animales, luego de 21 días de tratamiento por el método de TUNEL utilizando el kit *In Situ* Cell Death Detection Kit, TMR red de Roche. A su vez, se cuantificó la actividad de Caspasa-3 de los mismos como método adicional, para lo cual se cuenta con el kit Caspasa 3 Assay kit, Colorimetric, de Sigma.

### **Resultados**

Se observa una disminución en el crecimiento tumoral en los ratones a los que se les suministra simvastatin, llegando a ser significativa luego de las 2 semanas de tratamiento. Se evidencia en estos, también, un aumento significativo tanto en la actividad de caspasa-3, como en el porcentaje de células apoptóticas

2011 Octubre, 2(3): 2-2

### **Conclusiones**

De acuerdo a los resultados obtenidos, se pone en evidencia la importancia de las estatinas como tratamiento antiproliferativo, justificando la profundización de estos estudios como un importante aporte adicional a la aplicabilidad de estas drogas.