

Nanopartículas de oro recubiertas con quitosano inducen muerte celular dependiente de especies reactivas de oxígeno en células leucémicas

Helen Yarimet Lorenzo-Anota^a, Ana Carolina Martínez-Torres^{a*}, Martín García-Juárez^a, Diana Zarate-Triviño^a, Cristina Rodríguez-Padilla^a

^aLaboratorio de Inmunología y Virología, Facultad de ciencias biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), México.
ana.martinezto@uanl.edu.mx

Palabras clave: nanopartículas de oro, muerte celular, especies reactivas de oxígeno, leucemia

Introducción

Actualmente, las terapias convencionales para las leucemias afectan a células normales causando resistencia al tratamiento; por lo tanto, es necesario el desarrollo de nuevas terapias que puedan ser específicas para las células cancerosas y evitar la resistencia a la muerte celular por la inducción simultánea de diversas vías de muerte. Estudios recientes demuestran que tanto las nanopartículas de oro (AuNPs)¹ como el quitosano² tienen actividades biológicas interesantes que incluyen posibles efectos antitumorales. En este estudio, se analizó el mecanismo de muerte celular regulada (MCR), que inducen las nanopartículas de oro recubiertas con quitosano (AuNPs-Qts) en células leucémicas (K562 y CEM).

Parte experimental

Las AuNPs-Qts se sintetizaron por el método de Turkevich³. La muerte celular se evaluó por citometría de flujo, midiendo la exposición de fosfatidilserina y la permeabilidad de la membrana plasmática en células leucémicas y células mononucleares de sangre periférica (PBMC), como control sano no tumoral, a las concentraciones de 25 μ M a 75 μ M de AuNPs. La generación de ROS se midió utilizando DCFDA y en presencia del antioxidante N-acetilcisteína (NAC) como un inhibidor de ROS. Para analizar el daño mitocondrial se midió la pérdida del potencial de membrana mitocondrial mediante TMRE y el daño nuclear mediante el estudio de γ -H2AX, p53 y el análisis del ciclo celular. Para evaluar el efecto de las ROS en diferentes mecanismos de MCR, primero se analizó la formación de autofagosomas y se utilizó la spautina-1 para analizar la dependencia de autofagia; la activación de la caspasa efectora 3 y el Q-VD-OPH para analizar la dependencia de la apoptosis; y a la necrostatina-1 para analizar la dependencia de necroptosis.

Resultados y discusión

Los resultados muestran que las AuNPs-Qts inducen MCR dependiente de concentración en células leucémicas, siendo la concentración citotóxica media (CC50) a 25 μ M de AuNPs y concentración citotóxica 100 (CC100) a 100 μ M, en PBMC no muestran toxicidad significativa a

estas concentraciones; este resultado corresponde con un estudio reciente realizado en células HeLa y MCF-7⁴. Las AuNPs-Qts inducen la producción de ROS (40% y 35% en K562 y CEM, respectivamente) las cuales a su vez generan daño mitocondrial (99% y 60% en K562 y CEM, respectivamente) y nuclear (55% y 75% en K562 y CEM, respectivamente); induciendo MCR dependiente de ROS, correspondiente con Chomposor y colaboradores, en células HeLa que inducen MCR dependiente de ROS e independiente de caspasas⁵. Finalmente, los resultados demuestran que la MCR inducida por AuNPs-Qts en líneas celulares leucémicas es dependiente de la línea celular; induciendo apoptosis en células CEM y necroptosis en células K562.

Conclusión

Las AuNPs-Qts inducen muerte celular selectiva dependiente de línea celular en células leucémicas K562 y CEM, sin dañar PBMC. Estos resultados abren las puertas a próximos estudios que permitan probar su efectividad in vivo, además de la posibilidad de acoplar a las AuNPs-Qts con agentes que permitan abarcar más tipos de MCR, evitando así la resistencia de las células cancerosas al tratamiento.

Agradecimientos

Al laboratorio de inmunología y virología por la infraestructura y el apoyo económico. ACMT agradece a PAICYT y CRP a CONACYT por el apoyo económico otorgado, y HYL A agradece a CONACYT por la beca nacional 745665.

Referencias:

1. Jia YP, Ma BY, Wei XW, Qian ZY. *Chinese Chem Lett.* 2017;28(4):691-702.
2. Boyles MSP, Kristl T, Andosch A, et al. *J Nanobiotechnology.* 2015;13(1):84.
3. J. Turkevich; P.C. Stevenson; J. Hiller. *Discuss Faraday Soc.* 1951;11:55-75.
4. Martínez-Torres AC, Zarate-Triviño DG, Lorenzo-Anota HY, et al. *Int J Nanomedicine.* 2018.
5. Chomposor A, Saha K, Ghosh PS, et al. *Nano small micro.* 2010;(20):2246-2249.