

## El IMMUNEPOTENT CRP en combinación con ciclofosfamida tiene un efecto citotóxico sinérgico en células de cáncer de mama

Ana Luisa Rivera-Lazarín<sup>a</sup>, Olga Liliana Guzmán Aguillón<sup>a</sup>, Ana Carolina Martínez-Torres<sup>a\*</sup>, Cristina Rodríguez-Padilla<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Inmunología y Virología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, San Nicolás de los Garza, México.  
\*ana.martinezto@uanl.edu.mx

**Palabras clave:** cáncer de mama • ciclofosfamida • IMMUNEPOTENT CRP • citotoxicidad

### Introducción

El cáncer de mama es la primera causa de mortalidad por cáncer de las mujeres en México<sup>1</sup>. A pesar de los avances moleculares, en la actualidad la quimioterapia continúa siendo la única opción terapéutica para cáncer de mama en etapas avanzadas y en el subtipo triple negativo (TNBC), con importantes efectos secundarios y resultados desalentadores<sup>2</sup>. Actualmente, se ha propuesto como alternativa el uso de terapias combinacionales. En ese sentido, el Immunepotent CRP (ICRP), es capaz de inducir muerte en líneas celulares tumorales de melanoma, mama, pulmón y cérvix, sin ser tóxico para las células mononucleares de sangre periférica<sup>3</sup>. Clínicamente ha mostrado mieloprotección e incrementar la calidad de vida de pacientes con cáncer de mama<sup>4</sup>. Recientemente, se demostró que el ICRP induce muerte celular independiente de caspasas, pero dependiente de especies reactivas de oxígeno (ROS) en células HeLa<sup>5</sup>. Debido a esto, el uso del ICRP representa una posibilidad interesante de terapia combinacional con la quimioterapia de primera línea para cáncer de mama. La ciclofosfamida, es una quimioterapia que puede utilizarse como monoterapia o combinacional en cáncer de mama, y su mecanismo de acción también utiliza ROS como uno de los efectores de muerte celular<sup>6</sup>. Por estas razones, el objetivo de este estudio es evaluar el efecto sinérgico, aditivo o antagónico del ICRP en combinación con ciclofosfamida en células de cáncer de mama, MCF-7 (luminal A) y MDA-MB-231 (TNBC).

### Metodología

Las líneas celulares MCF-7 y MDA-MB-231 fueron obtenidas del banco de células del Laboratorio de Inmunología y Virología, UANL, N. L., México. La ciclofosfamida se obtuvo de Cryopharma S.A. de C. V. México. Los ensayos de viabilidad se realizaron empleando bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT). Se usó Anexina V (AnnV, 0.1 µg/mL) y yoduro de propidio (PI, 0.5 µg/mL) para el ensayo de exposición de fosfatidil serina y permeabilidad de la membrana plasmática. La cuantificación del índice combinacional se realizó empleando el software CompuSyn Version 2.0

### Resultados y discusión

El ensayo de MTT permitió determinar que tanto el ICRP como la ciclofosfamida disminuyen la viabilidad celular en una manera dependiente de concentración. Esta disminución de la viabilidad se correlaciona con un incremento en la muerte celular que se analizó mediante citometría de flujo empleando un marcaje con

Ann/PI.

Además, la combinación del ICRP con ciclofosfamida demostró inhibir la viabilidad celular e inducir muerte celular. El análisis de los efectos por separado, así como el efecto de su combinación evidenció que la combinación de ambos agentes tiene un efecto aditivo y sinérgico, dependiente de la concentración combinatoria utilizada.

### Conclusiones

El ICRP y la ciclofosfamida inducen inhibición de la viabilidad celular debido a incremento en la muerte celular en las líneas MCF-7 y MDA-MB-231.

La combinación del ICRP con ciclofosfamida tiene un efecto citotóxico aditivo y sinérgico en células de cáncer de mama MCF-7 y MDA-MB-231. Estos resultados proveerán evidencia de los efectos benéficos del uso del ICRP en combinación con quimioterapia al incrementar la citotoxicidad inducida, abriendo una nueva ventana terapéutica para el tratamiento del cáncer de mama.

### Agradecimientos

Al Laboratorio de Inmunología y Virología por el apoyo económico y de infraestructura para realizar este trabajo. A CONAcYT por el apoyo de manutención para ALRL y OLGA.

### Referencias

1. México. [https://www.who.int/cancer/country-profiles/mex\\_es.pdf?ua=1](https://www.who.int/cancer/country-profiles/mex_es.pdf?ua=1) (consultado el día 20 de Marzo de 2019).
2. Liberman, A. et al. *Medicina* **2008**, 68(6), 455-464
3. Franco M., et al. *Cytotherapy* **2006**, 8(4), 408-4011.
4. Lara et. al. *Experimental and Therapeutic Medicine*. **2009**, 1(3), 421-431.
5. Martínez T., et al. *BMC Cancer* **2018**, 18(13), 1-13. Ejemplo:
6. Chabner, et. al. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy* **2011**, 14, 437-527. Beall, H.; Trimbur, J. *A Short Guide to Writing about Chemistry*, 2da. ed.; Longman: New York, 2001; pp 17-32.