

La peroxisomicina A1, un potencial agente antineoplásico, causa micropexofagia además de macropexofagia

Aida Noemi Tavera-Valdez^a, Esthefania Guadalupe Gutiérrez-Arenas^b, Alberto Niderhauser-García^a, Gilberto Jaramillo-Rangel^a, Marta Graciela Ortega-Martínez^{a*}

^a Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Ave. Madero S/N, Monterrey 64460, México.

^b Facultad de Biología, Universidad Autónoma de Sinaloa, Calzada de las Américas y Universitarios, Culiacán 80040, México.

*E-mail. martaortega69@yahoo.com.mx

Palabras clave: Autofagia, Peroxisomicina A1, Pexofagia, Levaduras.

Introducción

La peroxisomicina A1 (PA1) es un potencial agente antineoplásico extraído de la planta *Karwinskia humboldtiana*, el cual muestra toxicidad elevada y selectiva hacia los peroxisomas de células tumorales [1, 2].

La pexofagia es un proceso selectivo de autofagia que degrada peroxisomas dañados; este proceso ha sido estudiado principalmente en levaduras metilotróficas [3]. Existen dos formas predominantes de pexofagia en levaduras: macropexofagia y micropexofagia [4].

Estudios previos demostraron que los peroxisomas dañados por una exposición prolongada a PA1 son eliminados por macropexofagia [1, 5, 6]. El efecto de PA1 sobre los peroxisomas a tiempos de exposición breves aún no ha sido descrito.

Nuestro objetivo fue analizar el efecto de la PA1 sobre los peroxisomas a tiempos de exposición breves en *Candida boidinii*.

Metodología

Se cultivó *C. boidinii* en medios con metanol y se añadió PA1 a una concentración final de 2 µg/mL después de que los cultivos alcanzaron su fase de crecimiento exponencial media. Se obtuvieron muestras a los 5, 10, 15, 20 y 25 minutos después de la adición de la PA1 y se procesaron para su análisis ultraestructural [7].

Resultados y discusión

En las muestras tratadas con PA1 se observaron las características morfológicas típicas de la micropexofagia: el secuestro directo de los peroxisomas por la membrana vacuolar de las levaduras, y la presencia del aparato micropexofágico (MIPA), estructura membranosa que media la fusión entre los extremos opuestos de la vacuola para completar el secuestro de los peroxisomas existentes en el citosol. El control negativo (levaduras incubadas sin la presencia de PA1) mostró células con morfología normal.

Los hallazgos de este trabajo indican que, en levaduras, además de por macropexofagia, los peroxisomas dañados por PA1 pueden ser eliminados también por micropexofagia.

Aunque se han descrito varias vías para la degradación de

peroxisomas en mamíferos, hasta el 80% de los mismos son degradados por pexofagia [8]. Al igual que en levaduras, la PA1 daña peroxisomas en tejidos de mamífero [9]. Es necesario analizar el mecanismo por el cual los peroxisomas dañados por la PA1 son eliminados en dichas especies.

Conclusiones

Además de la macropexofagia, los peroxisomas dañados por PA1 pueden ser eliminados por micropexofagia. Esta información es útil para profundizar en el conocimiento del mecanismo de acción de la PA1 como posible agente antineoplásico, y en el mecanismo de la pexofagia *per se*.

Referencias

1. Sepúlveda Saavedra, J.; van der Klei, I. J.; Keizer, I.; Piñeyro-López, A.; Harder, W.; Veenhuis, M. *FEMS Microbiol Lett* **1992**, 91, 207-212.
2. Piñeyro-López, A.; Martínez de Villarreal, L.; González-Alanís, R. *Toxicology* **1994**, 92, 217-227.
3. Cho, D. H.; Kim, Y. S.; Jo, D. S.; Choe, S. K.; Jo, E. K. *Mol Cells* **2018**, 41, 55-64.
4. Oku, M.; Sakai, Y. *FEBS J* **2010**, 277, 3289-3294.
5. Salazar-Aranda, R.; Sepúlveda-Saavedra, J.; Waksman de Torres, N.; Piñeyro-López, A.; Moreno-Sepúlveda, M. *FEMS Microbiol Lett* **1998**, 158, 255-260.
6. Vargas-Zapata, R.; Torres-González, V.; Sepúlveda-Saavedra, J.; Piñeyro-López, A.; Reching, K. B.; Keizer-Gunnink, I.; Kiel, J. A.; Veenhuis, M. *Toxicol* **1999**, 37, 385-398.
7. Ortega-Martínez, M. Estudio del efecto de la peroxisomicina A1 sobre la proliferación de peroxisomas y el importe de proteínas de la matriz peroxisomal a tiempos de exposición breves en *Candida boidinii*. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México. 2002.
8. Honsho, M.; Yamashita, S.; Fujiki, Y. *Biochim Biophys Acta* **2016**, 1863, 984-991.
9. Sepúlveda-Saavedra, J.; Bermúdez de Rocha, M. V.; Tamez-Rodríguez, V. A.; Ballesteros-Elizondo, R. G.; Moreno-Sepúlveda M, Piñeyro-López A. *Toxicol Lett* **1998**, 98, 71-75.