

Evaluación *in vitro* de flavonoides seleccionados como posibles agentes terapéuticos para el rhabdomioma alveolar pediátrico

Lizeth Enid López-Rodríguez^a, Rebeca Santes-Palacios^{a*}, Araceli Vences-Mejía^a

^a Laboratorio de Toxicología Genética, Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes Sur 3700-C, Coyoacán, Ciudad de México, México.

*E-mail: becky_santes@yahoo.com.mx

Palabras clave: Cáncer infantil, flavonoides, rhabdomioma, migración celular, morin hidrato.

Introducción

Los sarcomas son una de las neoplasias malignas más letales en menores de 18 años, debido a que su detección se da en estadios avanzados del cáncer¹. El rhabdomioma (RMS) es el subtipo de sarcoma de tejido blando más frecuente en población pediátrica con aproximadamente el 50% de los casos².

Debido a que las células de RMS han desarrollado resistencia a los fármacos antineoplásicos comerciales, y aunado a su alto potencial metastásico², se han buscado alternativas de origen natural como los flavonoides que además de fungir como antioxidantes³, también posean capacidad citotóxica e inhiban la migración de las células cancerosas.

Metodología

Se evaluó el efecto citotóxico de los flavonoides quercetina, catequina, naringina y morin hidrato (MH) sobre una línea celular de rhabdomioma alveolar pediátrico (RMS13, ATCC CRL-2061). Para ello, 1.6×10^4 células fueron expuestas a diferentes concentraciones de flavonoide (0-500 μ M) durante 48 h. Se determinó la viabilidad celular con el ensayo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol (MTT)⁴ para calcular la Concentración Citotóxica Media (CC₅₀) de cada compuesto. Se calcularon los valores promedio \pm desviación estándar.

Se eligió el compuesto con mayor actividad citotóxica para determinar su potencial como inhibidor de la migración celular mediante el ensayo de curación de herida⁵, donde se realizó un rasguño con una punta estéril de 200 μ L para micropipeta sobre el crecimiento celular confluyente (inoculo inicial de 3×10^4 células) y la repoblación de la herida se monitoreo en el microscopio cada 2 h, durante 6 h en las células sin tratamiento y tratadas con la CC₅₀ del flavonoide seleccionado.

Resultados y discusión

La potencia citotóxica de los flavonoides sobre las células RMS13 fue la siguiente: MH > catequina > quercetina > naringina con valores de CC₅₀ de 150 ± 10 μ M, 174 ± 10 μ M, 219 ± 6 μ M y 500 ± 1 μ M, respectivamente.

Los fármacos antineoplásicos comúnmente indicados para el tratamiento de RMS y otros tipos de cáncer pediátrico son la ciclofosfamida, doxorubicina, oxaliplatino y paclitaxel⁶. Estos compuestos presentaron CC₅₀ para la línea celular Reh de leucemia linfocítica aguda de 176.3 ± 23.5 μ M, 3.9 ± 0.80 μ M, 21.6 ± 1.8 μ M y 11 ± 2.5 μ M⁶, respectivamente; donde el MH y la catequina mostraron CC₅₀ similares a la ciclofosfamida.

La invasión de células cancerosas de un tumor primario a otro tejido diferente (metástasis), esta mediada principalmente por el proceso de migración celular, razón por la cual se buscan compuestos que inhiban el desplazamiento celular y con ello la

consecuente metástasis. Debido a que el MH presentó la mayor actividad citotóxica, se eligió este compuesto para determinar su potencial como inhibidor de la migración celular mediante el ensayo de curación de herida. En la Figura 1 se observa que la herida de las células que no fueron expuestas al MH al final de las 6 h, cerró un 73%; mientras que en las células expuestas a MH cerró únicamente un 31%.

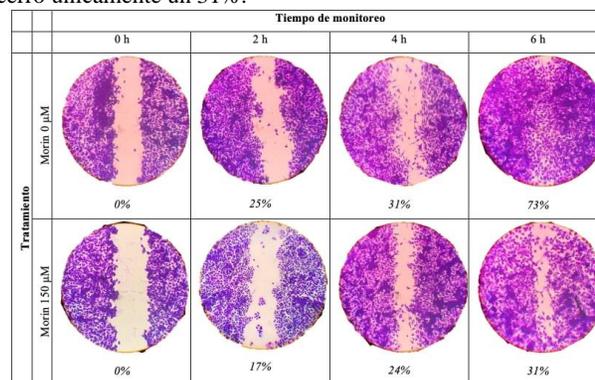


Figura 1. Monitoreo del cierre de herida a los tiempos 0, 2, 4 y 6 h en células RMS13 sin tratar y tratadas con morin hidrato.

El MH se encuentra abundantemente en fresas y hojas de guayaba⁷, por lo que utilizando estas fuentes naturales se podría alcanzar la CC₅₀ de morin *in vivo* al ingerir 75.5 g de fresas o 8.2 mg de hojas de guayaba, suponiendo que la absorción del compuesto sea del 100%.

Conclusiones

Se demostró que el MH es citotóxico para las células RMS13 (CC₅₀ de 150 ± 10 μ M) y disminuye la migración celular; por lo que podría ser un buen candidato en el tratamiento del RMS alveolar pediátrico.

Agradecimientos

Financiamiento de Recursos Fiscales para Investigación del Instituto Nacional de Pediatría.

Referencias

- Organización Panamericana de la Salud. <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/Cancer-infantil-en-MEXICO.pdf>. (consultado el 20 de agosto de 2020).
- Meyer, W. H.; Spunt, S.L. Cancer Treat. Rev. 2004, 30, 269–280.
- Álvarez, A.; Orallo, F. Offarm. 2003, 22, 130-140.
- Mosmann, T. J. Immunol. Methods. 1983, 65, 55-63.
- Liang, C.; Park, A.; Guan, J. Nat. Protoc. 2007, 2, 329-333.
- Infante, A. Activación de respuesta inmune innata a partir de la inducción de muerte tumoral inmunogénica. Tesis de Maestría, Universidad Nacional de Colombia, Colombia, 2016.
- Choudhury, A., Chakraborty, I., *et al.*, 2017, IJMRS, 6, 175-194.