

EFFECTO CITOTOXICO DE TEOFILINA EN COMBINACIÓN CON CLOROQUINA Ó QUINACRINA EN CÉLULAS DE GLIOMA C6

Zavaleta-García Rita Judit^{1,2}, Hernández-Cerón Miguel³, Sotelo Julio¹, Magaña-Maldonado Roxana¹

1. Laboratorio de Neuroinmunología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez; 2. Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla (UPAEP); 3. Departamento de Neuroquímica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

recibido: 26-05-2023 aceptado: 23-06-2023 publicado: 21-11-2023

Objetivo: Determinar el efecto citotóxico, así como el grado de interacción farmacológica de teofilina en combinación con cloroquina ó quinacrina sobre células de glioma C6.

Antecedentes: A pesar de las estrategias convencionales de tratamiento para Glioblastoma (GB), este tumor sigue representando un reto para la medicina moderna debido a que posee mecanismos de evasión inmunológica, quimio-resistencia y gran heterogeneidad celular. Con la finalidad de proponer nuevas alternativas y combinaciones farmacológicas, se ha propuesto el reposicionamiento farmacológico de teofilina (Teo), fármaco con propiedades antineoplásicas, el cual induce autofagia mediante la vía PTEN y PI3K/AKT en células de cáncer gástrico. La autofagia se ve comprometida por adición de inhibidores en combinación con quimioterapia, resultando en acumulación de vacuolas autofágicas tóxicas e ineficaces, que conducen a muerte celular. En el presente trabajo se analizó el efecto de Cloroquina (Cq) ó quinacrina (Qc) en combinación con Teo con la finalidad de potenciar su citotoxicidad en las células tumorales de glioma C6.

Métodos: Mediante ensayos *in vitro* se evaluó el efecto de Teo en combinación con Cq ó Qc en células de glioma C6. Las células se trataron con Teo (0.312-10 mM), Cq (0.004 – 0.300 mM) y Qc (0.001 – 0.100 mM) en tiempos de 24, 48 y 72 h para determinar viabilidad celular mediante MTT, concentración inhibitoria 50 (CI50) y análisis morfológico por microscopia de campo claro. Se evaluó el efecto sinérgico de las combinaciones mediante el programa Compusyn. Se realizaron los ensayos de inhibición de autofagia para determinar el efecto de Teo en combinación con Cq ó Qc sobre viabilidad celular.

Núm. de registro del protocolo: 23/20

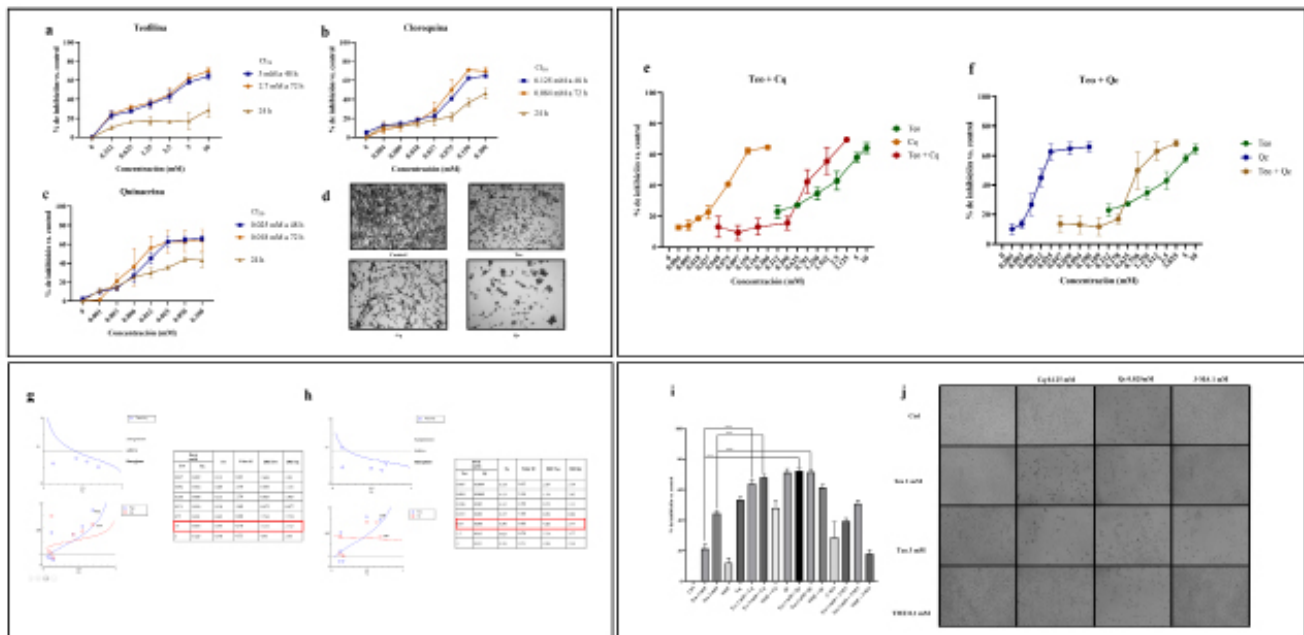
Resultados: Los resultados mostraron una disminución de la viabilidad celular en células de glioma C6 a 48 h, determinando la CI50 de Teo (3mM), Cq (0.125 mM) y Qc (0.025 mM). Teo en combinación con Cq o Qc disminuyó la viabilidad celular de manera dosis dependiente, y el análisis en Compusyn determinó un efecto sinérgico. Además, cuando la autofagia inducida por Teo es inhibida por Cq ó Qc, se incrementa la citotoxicidad en las células de glioma.

Conclusiones: Teo en combinación con Cq ó Qc presenta un efecto citotóxico y sinérgico en células de glioma C6, este efecto se incrementa al inhibir la autofagia. Sin embargo, se requieren estudios adicionales *in vitro e in vivo* para describir el mecanismo de acción de Teo como potencial terapia contra el GB.

Palabras clave: Glioblastoma, teofilina, Inhibidores de autofagia



EFFECTO CITOTOXICO DE TEOFILINA EN COMBINACIÓN CON CLOROQUINA Ó QUINACRINA EN CÉLULAS DE GLIOMA C6



Efecto citotóxico de teofilina en combinación con cloroquina o quinacrina en células de glioma C6. (a,b y c) Curva concentración respuesta Teo (0.312-10 mM), Cq (0.004 – 0.300 mM) y Qc (0.001 – 0.100 mM) durante 24, 48 y 72 h. (d) Morfología de las células tumorales tratadas durante 48 h con Teo 3 mM, Cq 0.125 mM, Qc 0.025 mM, imágenes tomadas por microscopía de campo claro. (e) Curva dosis respuesta de Teo, Cq y Qc, la combinación Teo con Cq en relación 24:1 y (f) la combinación Teo con Qc en relación 120:1. Gráficos de índice de combinación (IC) e índice de reducción de dosis (DRI) y sus valores correspondientes para las combinaciones Teo con Cq (g) y Teo con Qc (h), se señala con rojo la combinación con mejor IC y DRI. Las células de glioma C6 fueron tratadas con Teo y TMZ durante 24 h, posteriormente se adicionaron los inhibidores de autofagia Cq, Qc o 3-MA, se determino viabilidad celular por MTT (i) y análisis morfológico por microscopía de campo claro (j). El análisis estadístico fue realizado en el software GraphPad Prism 8.0. Los resultados muestran el ± SEM de tres experimentos independientes. La significancia se representa con ****p <0.001.