

EFECTO CITOTÓXICO SINÉRGICO DE LA COMBINACIÓN DE MELATONINA CON ALBENDAZOL O SULFOXIDO DE ALBENDAZOL CONTRA CÉLULAS DE GLIOMA *IN VITRO*

Hernández-Cerón Miguel ^{1,3}, Camilo Ríos ^{1,2}, Palomares-Alonso Francisca ³, Rojas-Tomé Irma Susana ³, Jung-Cook Helgi ⁴

1. Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana, México; 2. Laboratorio de Neurofarmacología Molecular, Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, México; 3. Laboratorio de Neuropsicofarmacología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, México; 4. Relación de la concentración sérica de hormonas con el desenlace de la hemorragia subaracnoidea aneurismática.

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

Antecedentes: El glioblastoma (GB) es el tumor cerebral más agresivo y letal en adultos. Se trata con resección quirúrgica y radioterapia con quimioterapia (temozolomida); no obstante, la supervivencia es de aproximadamente 15 meses, por lo que se requieren explorar alternativas más eficaces. Previamente, se reportó la actividad anticancerígena del albendazol (ALB), de su metabolito activo, sulfóxido de albendazol (SOALB) y de melatonina (MLT), a través de distintos mecanismos de acción. El objetivo del trabajo fue evaluar si la combinación de MLT con ALB o SOALB tiene un efecto citotóxico sinérgico sobre células de glioma.

Métodos: Se utilizaron células de glioma de rata C6 y RG2 y de humano U87. Se prepararon curvas de concentración-respuesta en el rango de 0.16 a 1.25 μ M para ALB, de 2 a 64 μ M para SOALB y de 0.18 a 6 mM para MLT. Se calcularon los valores de Dosis media (Dm) a partir de los cuales se diseñaron las combinaciones en diluciones seriadas. La citotoxicidad se evaluó por medio del ensayo de MTT y la interacción farmacológica se determinó por el método de Chou-Talalay. Los mecanismos de muerte celular, apoptosis, necrosis, (anexina V y 7-AAD) y autofagia (LC3 y AVOS), se evaluaron por citometría de flujo e inmunofluorescencia y la proliferación celular con tinción con cristal violeta. **Núm. de registro del protocolo: 150/16.**

Resultados: En todas las líneas celulares los fármacos exhibieron actividad citotóxica de manera dependiente de la concentración. Los valores de Dm en las líneas C6, RG2 y U87, para ALB fueron 0,6 μ M, 0,6 μ M y 0,9 μ M; para ALBSO, 20 μ M, 26 μ M y 36 μ M; y para MLT, 1 mM, 0,9 mM y 0,9 mM, respectivamente. La mayoría de las combinaciones produjeron un efecto citotóxico sinérgico (IC<1) (**Figura 1a**). Los tratamientos combinados indujeron la muerte celular, principalmente por apoptosis y autofagia en las tres líneas celulares (**Figura 1b y 1c**). El ALB y el SOALB inhibieron la proliferación celular, tanto combinados con MLT, como de forma independiente. (**Figura 1d**).

Conclusiones: Los efectos sinérgicos de la combinación MLT con ALB o SOALB sobre las células podrían deberse a que los diferentes mecanismos de acción de las moléculas se complementan. Los resultados indican que las combinaciones podrían ser una estrategia potencial para tratamiento del GB, considerando que estos compuestos son menos tóxicos y costosos. Es necesario continuar con la evaluaciones moleculares relacionadas a los mecanismos de acción involucrados, así como realizar la evaluación en un modelo in vivo.

Palabras clave: glioblastoma, albendazol, sulfóxido de albendazol

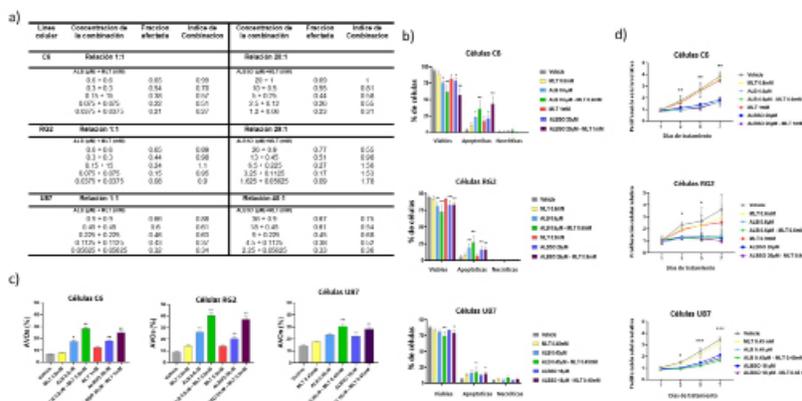


Figura 1. Evaluación la combinación ALB-MLT y SOALB-MLT en las líneas celulares C6, RG2 y U87. a) Concentraciones utilizadas, valores de mortalidad e índice de combinación (CI) obtenidos con los tratamientos con los fármacos individuales y su combinación. b) Gráficos de barras con los porcentajes de células viables, muerte celular por apoptosis y necrosis obtenidos con los fármacos individuales y su combinación. c) Gráficos de barras con los porcentajes de AVOS obtenidos con los fármacos individuales y su combinación. d) Gráfico con los porcentajes de viabilidad celular obtenidos con los fármacos individuales y su combinación.

“2023 © Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Esta obra está bajo una licencia de acceso abierto Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC 4.0) que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el trabajo original sea correctamente citado. No se permite la reutilización comercial.”