

2011 Octubre, 2(3): 1-1

## **INHIBICIÓN DE LA PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS TUMORALES HUMANAS POR AGENTES QUE AFECTAN LA VÍA DEL MEVALONATO: EFECTO SINÉRGICO ENTRE MONOTERPENOS Y ESTATINAS.**

Rodenak Kladniew B, Polo M y García de Bravo M

INIBIOLP (UNLP-CONICET CCT La Plata). Cátedra de Biología. Fac. de Cs. Médicas. La Plata.

E-mail: borisrodenak@conicet.gov.ar

### **Introducción**

La vía de mevalonato (VM) produce isoprenoides, que son incorporados en diversos productos finales (colesterol, dolicol, ubiquinona) que desempeñan importantes funciones en el crecimiento y proliferación celular. Intermediarios de la VM son utilizados por preniltransferasas específicas para las modificaciones postraduccionales de ciertas proteínas celulares que deben prenilarse y asociarse a la membrana plasmática para ser activas. Entre ellas encontramos a los miembros de la superfamilia Ras (como Ras, Rac, Rap1 y Rho), GTPasas pequeñas que regulan diversos procesos celulares, incluyendo proliferación celular, diferenciación, apoptosis y organización del citoesqueleto.

Las estatinas, inhibidores competitivos de la HMG-CoA reductasa, bloquean la VM en una etapa temprana, disminuyendo los niveles de todos los productos derivados. Estos poseen actividad antitumoral mediada fundamentalmente por la inhibición de la actividad de Ras y RhoA ocasionada por la falta de prenilación. Las concentraciones a las cuales presentan actividad antitumoral no son compatibles con la vida en modelos animales, lo cual hace poco recomendable su utilización como agente único.

Los monoterpenos son componentes no nutritivos de la dieta presentes en aceites esenciales de frutas cítricas, cereza y hierbas aromáticas. Son capaces de inhibir el crecimiento tumoral debido a múltiples efectos sobre la VM: inhiben la actividad HMG-CoA reductasa a nivel postranscripcional, inhiben alguna enzima involucrada en la conversión de lanosterol en colesterol e inhiben enzimas prenil:proteína transferasa.

Dado que la inhibición de la HMG-CoA reductasa por los monoterpenos se produce a través de un mecanismo diferente del empleado por las estatinas y que además afectan a la vía del mevalonato a otros niveles, existe la posibilidad de que el uso combinado de estatinas con monoterpenos naturales (suministrados como complemento o suplemento de la dieta) permita incrementar la eficacia antitumoral de ambos compuestos.

### **Objetivos**

Estudiar el efecto de una estatina y monoterpenos (acíclico y cíclico) sobre la proliferación de células tumorales humanas. Analizar existencia de efecto aditivo o sinérgico entre ellos.

### **Materiales y Métodos**

Se utilizó simvastatina (Sv) bajo la forma de sal sódica, linalool (LN) terpeno acíclico y cineole (CN) terpeno cíclico. Se usaron las líneas tumorales humanas: Hep G2 (hepatoblastoma) y A549 (adenocarcinoma de pulmón). Las células fueron tratadas durante 48 hs con Sv (0-80  $\mu$ M) y LN y CN (0-10000  $\mu$ M), se evaluó la proliferación celular y viabilidad por el test de MTT y se determinaron los valores de IC50 (concentración que inhibe la proliferación celular en un 50%). Para estudiar sinergismo se trataron las células durante 48 horas con Sv, LN o CN a una concentración de la mitad de sus IC50, y con una combinación de la estatina con cada uno de los terpenos a las concentraciones antes mencionadas. La existencia de efecto aditivo o sinérgico de estas drogas se determinó a partir del cálculo del índice R definido como el número de células esperadas (CN esp = (% proliferación A x %proliferación B)/100) sobre número de células observadas (CN obs = %proliferación A+B), donde A y B son las drogas a ensayar. Se define sinergismo como cualquier valor de  $R > 1$ , en tanto un  $R = 1$  (efecto aditivo) o menor, indica ausencia de sinergismo.

2011 Octubre, 2(3): 2-2

**Resultados:**

El índice R obtenido para el tratamiento combinado Sv-LN fue 1,19 en Hep G2 y 1,65 en A549; el valor registrado para la combinación Sv-CN fue: 1,27 en Hep G2 y 1,45 en A549.

**Conclusiones:**

De acuerdo a nuestros resultados, la combinación de Sv con LN o CN posee efectos sinérgicos en la inhibición de la proliferación en células tumorales Hep G2 y A549, siendo este fenómeno más importante en la última de estas líneas celulares.