

2012 Noviembre, 3(2): 1-2

Acción combinada de los isoprenoides naturales geraniol, linalool, limoneno y 1,8 cineol sobre la proliferación de las líneas celulares HepG2 y A549

Autores: Rodenak Kladniew Boris, Salvatori Julia, Polo Monica y García de Bravo Margarita

Lugar de Trabajo: INBIOLP (UNLP-CONICET CCT La Plata) Fac. de Cs. Médicas. La Plata

E-mail de contacto borisrodenak@conicet.gov.ar

Introducción

Los monoterpenos (isoprenoides naturales) son componentes no nutritivos de la dieta presentes en aceites esenciales de frutas cítricas (limón, lima, naranja, mandarina) cereza, menta, canela, coriandro, arándano, zanahoria y otras hierbas aromáticas. Estos isoprenoides de 10 carbonos son derivados de la vía del mevalonato en plantas pero no son producidos por mamíferos ni hongos. Algunos de estos compuestos son capaces de inhibir el crecimiento de células tumorales tanto "in vitro" como "in vivo", fenómeno que ha sido atribuido sus los múltiples efectos sobre la vía del mevalonato: inhiben la enzima HMG-CoA reductasa (enzima reguladora de la vía) a nivel postranscripcional, inhiben alguna enzima involucrada en la conversión de lanosterol a colesterol e inhiben la prenilación de proteínas.

Estos isoprenoides naturales poseen algunas de las características que deben albergar los agentes quimiopreventivos y quimioterapéuticos: eficaz actividad antitumoral, disponibilidad comercial, bajo costo, biodisponibilidad oral y baja toxicidad.

Diversos estudios epidemiológicos demuestran una correlación directa entre el consumo de frutas y vegetales y la disminución en la incidencia de cáncer entre la población.

Si bien los niveles de cada uno de los isoprenoides obtenidos a partir de la ingesta alimentaria probablemente no tienen suficiente impacto sobre la HMG CoA reductasa para ejercer un efecto contra el cáncer, la protección conferida por los productos derivados de las plantas puede ser atribuida a la acumulación de los efectos de los isoprenoides constituyentes sobre la actividad desregulada de la vía del mevalonato característica del tejido tumoral.

Entre los más de 22.000 monoterpenos existentes podemos destacar al linalool, geraniol (ambos terpenos acíclicos con grupo alcohol), limoneno (terpeno cíclico) y 1,8 cineol (terpeno cíclico oxigenado).

Objetivos

Estudiar la posible existencia de efecto aditivo o sinérgico entre geraniol, linalool, limoneno y 1,8 cineol, sobre la inhibición de la proliferación celular de las líneas tumorales HepG2 y A549.

Materiales y Métodos

Las células A549 (provenientes de adenocarcinoma de pulmón humano) y HepG2 (provenientes de hepatoblastoma humano) fueron tratadas durante 48 horas con geraniol, linalool, limoneno y 1,8 cineol individualmente, a una concentración aproximada de la mitad de sus IC50 (concentración que inhibe la proliferación en un 50%), y combinando los monoterpenos de a pares a las concentraciones antes mencionadas.

Al cabo del tratamiento se evaluó proliferación celular y viabilidad por el test de MTT.

El análisis de sinergismo entre las drogas fue determinado a partir del método de Kern et al. (1988), donde se calcula un índice R definido como el número de células esperadas ($CN_{esp} = (\% \text{ proliferación A} \times \% \text{ proliferación B})/100$) sobre número de células observadas ($CN_{obs} = \% \text{ proliferación A+B}$), 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.

Resultados

Se observa que al combinar los isoprenoides de a pares, los valores de R son ampliamente superiores a 1, tanto en células A549 como en HepG2. Las combinaciones de monoterpenos cíclicos o acíclicos resultaron más efectivas que las combinaciones del cíclico- acíclico para ambas líneas celulares.

Conclusión

Nuestros resultados demuestran que la combinación de estos isoprenoides naturales ejerce un efecto sinérgico antiproliferativo sobre las células tumorales humanas HepG2 y A549.

2012 Noviembre, 3(2): 1-2