

A Cruz Gregorio ¹, AK Aranda Rivera ¹, E Aparicio-Trejo ¹, O Medina-Campos ¹, E Scitutto², G Fragoso ², J Pedraza-Chaverri ¹.

¹ Departamento de Biología, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), 04510, CDMX, Mexico.

² Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, 04510, CDMX, Mexico.

Introducción

El cáncer de mama (CM) es el cáncer más común en México. La mortalidad del CM ha disminuido debido a tratamientos más eficaces; sin embargo, algunas formas de CM continúan siendo resistentes a estas terapias. El uso de péptidos inmunomoduladores ofrece nuevas estrategias para inmunoterapia. Entre ellos figura GK-1, que ha demostrado tener un efecto antitumoral. En este trabajo se estudiaron los mecanismos moleculares que subyacen en los efectos antitumorales de GK-1 asociados a estrés oxidante, altamente relacionado con el metabolismo mitocondrial.

Objetivo

Determinar el efecto de GK-1 sobre el estado redox y el metabolismo mitocondrial de la masa tumoral del modelo murino de CM triple negativo.

Metodología

Xenotransplantes de células 4T1 en ratones BALB/c. Obtención del tumor de 1 mm de diametro.



Tratamiento con GK-1 100 µg⁺ por ratón intravenoso, 1 vez por semana durante 4 semanas. 5 ratones por tratamiento y 5 para control.



Se obtuvo el tumor del cual se midió:
 ❖ Actividad enzimática
 ❖ Respiración y potencial mitocondrial

Resultados

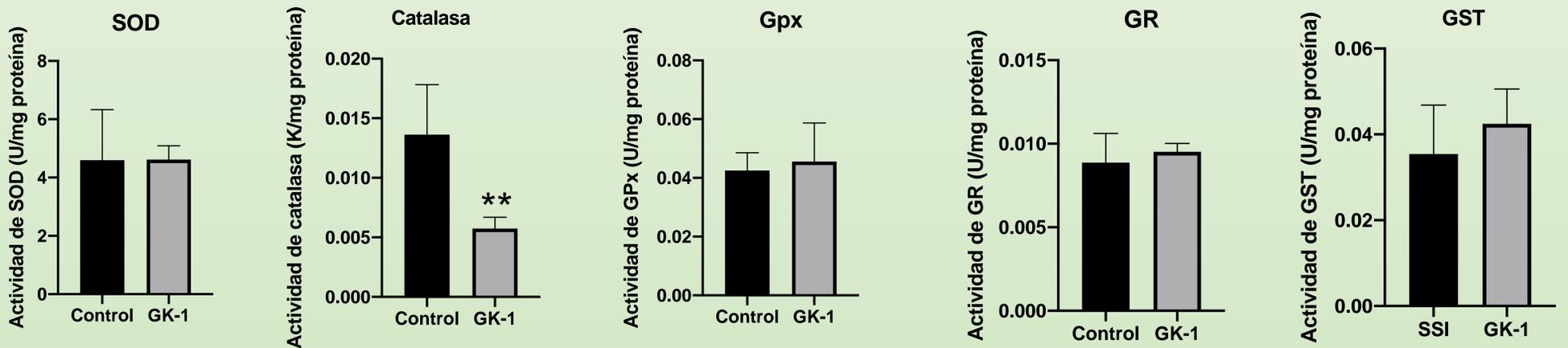


Fig 1. GK-1 inhibe la actividad enzimática de catalasa. Superoxido dismutasa (SOD), catalasa, glutatión peroxidasa (Gpx), glutatión reductasa (GR), glutatión S transferasa (GST). Prueba de T-student ** p < 0,005 vs control (solución salina, SSI). Los datos se expresan como la media +/- SD, n = 5.

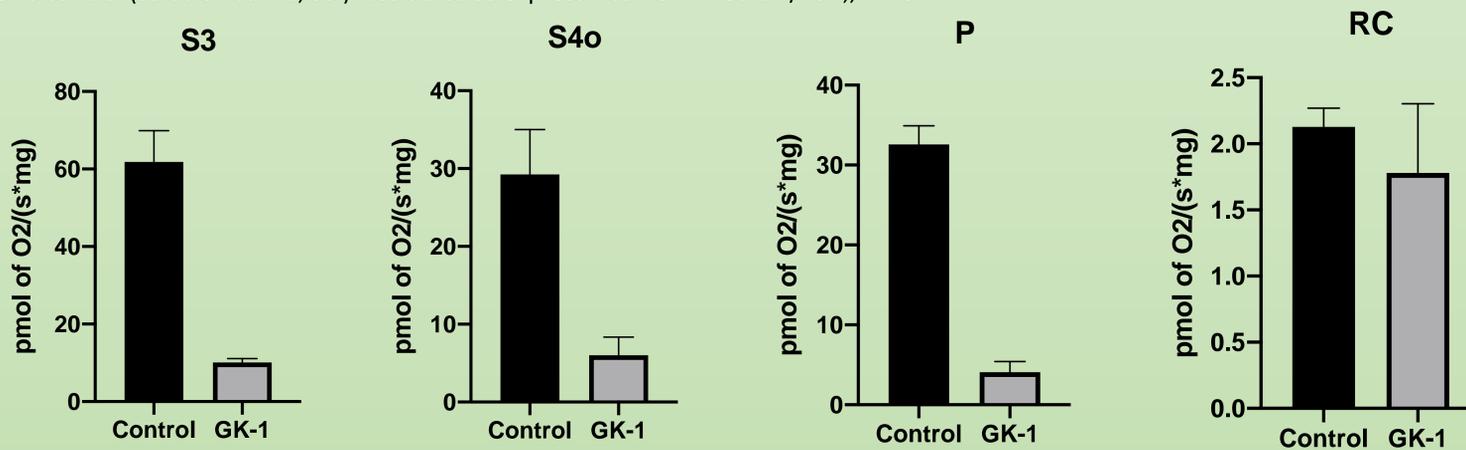


Fig 2. GK-1 inhibe la respiración celular e induce el desacoplamiento mitocondrial en tumores de mama. Parámetros respiratorios mitocondriales: respiración basal (S3), fuga (S4o), respiración ligada a ATP (P) y índice de control respiratorio (RC). La respiración basal (S3), correspondiente al consumo de oxígeno en presencia del tumor tratado con solución salina (SSI) y tratadas con GK-1. Fuga de la respiración (S4o), correspondiente al consumo de oxígeno celular que no corresponde a la fosforilación oxidativa (OXPHOS). Respiración asociada a la OXPHOS (P), vinculado a producción de ATP y índice de control respiratorio (RC) correspondiente a la relación respiración basal/fuga de la respiración. Los datos se expresan como la media +/- SD.

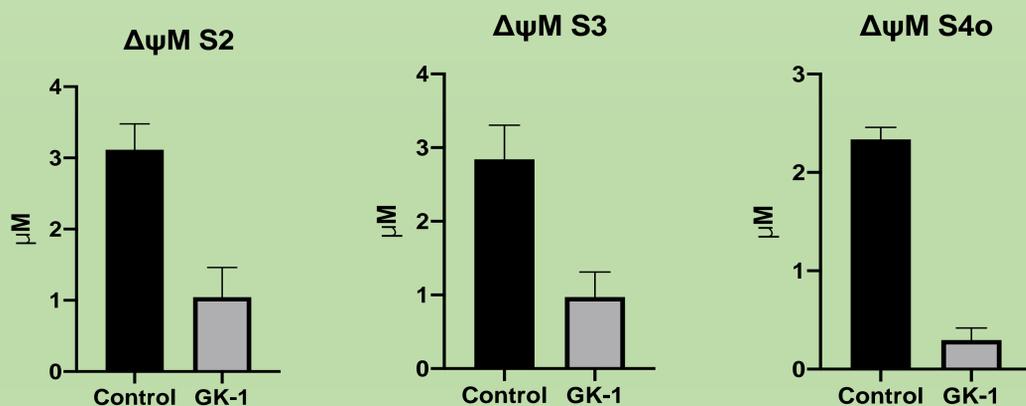


Fig 3. GK-1 reduce el potencial de membrana en los estados mitocondriales S2, S3 y S4o. Parámetros de potencial de membrana: S2, S3 y S4o. S2 se obtiene con la adición de los sustratos a los tumores. S3 indica la capacidad de producción de ATP relacionado con la polarización membranal, y S4o indica fuga de respiración mitocondrial. Los datos se expresan como la media +/- SD.

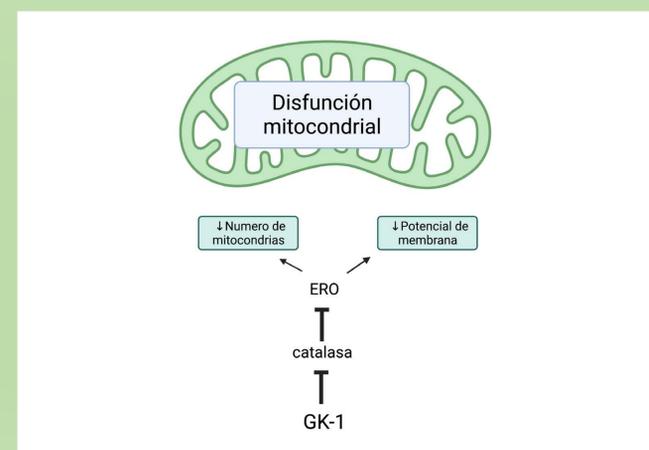


Fig 4. GK-1 reduce la actividad de catalasa induciendo especies reactivas de oxígeno (ERO), reduciendo el número de mitocondrias y el potencial de membrana. Esto último mediaría la disminución y necrosis tumoral.

Conclusiones

GK-1 reduce la actividad enzimática de catalasa, los estados respirométricos S3, S4o, P y el potencial de membrana de los estados mitocondriales S2, S3 y S4o como efecto antitumoral en un modelo de cáncer de mama triple negativo.