

17. Estudio del efecto del D-alpha-tocoferol polietilenglicol 1000 succinato (TPGS) como molécula de reposicionamiento en un modelo *in vitro* de leucemia mieloide

Jazmín Celeste Calvo-Álvarez¹, Marlene Jiménez Del Río¹, Carlos Vélez-Pardo¹

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide es un desorden hematológico caracterizado por la proliferación descontrolada de células progenitoras del linaje mieloide, encontrados principalmente en la médula ósea y sangre periférica. Según el grado de maduración de las células encontradas en circulación, puede clasificarse como leucemia mieloide aguda o crónica; la progresión de esta última es más lenta y en algunos casos asintomáticos; sin embargo, puede cambiar rápidamente a la forma aguda, haciendo más difícil su tratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente no existen terapias efectivas que prevengan la progresión de la leucemia mieloide con mal pronóstico y pobre respuesta a los tratamientos convencionales, desarrollando resistencia en los pacientes y conllevando a recaídas aún más agresivas debido a la acumulación de nuevas mutaciones. Esta situación representa retos para los clínicos y científicos además de altos costos debido a la carencia de opciones de tratamiento. Por lo tanto, la investigación ha centrado sus esfuerzos en la búsqueda y evaluación de moléculas promisorias como el D- α -tocoferol polietilenglicol 1000 succinato (TPGS), derivado de la vitamina E, el cual actúa específicamente sobre la mitocondria, generando muerte celular regulada. De acuerdo a lo anterior, se propone esta molécula para el tratamiento de leucemia mieloide, como se ha reportado en otros tipos de cáncer.

¹ Grupo de Neurociencias, Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Sede de Investigación Universitaria, Laboratorio 411.

Correspondencia: jazmin.calvo@udea.edu.co

Proyecto financiado por recursos GNA área de NDEG N° 20230009

OBJETIVO GENERAL

Caracterizar el efecto del TPGS en un modelo *in vitro* leucemia mieloide.

METODOLOGÍA

La línea celular K562 será tratada con TPGS (10-80 μ M); se evaluará su efecto citotóxico cuantificando, la viabilidad celular por MTT, el potencial de membrana mitocondrial, la fragmentación del ADN empleando citometría de flujo y la morfología celular será evaluada por microscopía de fluorescencia. A sí mismo, se cuantificarán los niveles de generación de especies reactivas de oxígeno (EROS, específicamente el H₂O₂) en términos de los niveles de la proteína sensora de estrés oxidativo (EO) DJ-1 y las proteínas pro apoptóticas como PUMA, Caspasa 3, Bax y Bcl-2, por Western blot.

RESULTADOS ESPERADOS

Se espera que las células K562 sean susceptibles al tratamiento con TPGS, presentando efectos citotóxicos como pérdida de potencial de membrana mitocondrial y de la viabilidad celular, fragmentación del ADN, producción de EROS, pérdida de la proliferación celular y cambios morfológicos relacionados con la apoptosis: condensación y fragmentación del núcleo, además de la aumento y activación de proteínas involucradas en la regulación del EO como el DJ-1 oxidado y pro apoptóticas como PUMA, Caspasa 3, Bax y Bcl-2.

RESULTADOS OBTENIDOS

Se observó que el TPGS indujo un efecto citotóxico en las células K562 de manera concentración dependiente (10-80 μ M), el cual se evidenció: 1) con la disminución de la viabilidad celular, 2) el potencial de membrana mitocondrial y 3) el aumento de la fragmentación del ADN y cambios en la morfología de nuclear (condensación y fragmentación) que sugiere un proceso de muerte por apoptosis.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES PRELIMINARES

En este trabajo logramos demostrar el efecto citotóxico del TPGS en la línea celular K562 en concentraciones en el rango entre 40-80 μ M. Evidenciamos porcentajes de pérdida de potencial mitocondrial y muerte celular por citometría de flujo del 40% y de fragmentación nuclear del 8-10% en las concentraciones de 40 y 60 μ M; esto nos permitió seleccionar estas

concentraciones para la realización de los ensayos posteriores. Finalmente, estos hallazgos nos permiten sugerir al TPGS como molécula promisoría para el tratamiento de leucemia mieloide.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Heritage Dictionary of the English Language [internet]. EE. UU: Farlex; 2004. [Consultado 2019]. Disponible en: <https://www.thefreedictionary.com/myeloid>
2. National Cancer Institute [internet]. EE. UU: NIH; 1999. [Consultado 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/acute-myeloid-leukemia>
3. American Cancer Society [internet]. [internet]. EE. UU: NIH; 1999. [Consultado 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/chronic-myeloid-leukemia/about/what-is-cml.html>
4. Neuzil J, Dong LF, Ramanathapuram L, Hahn T, Chladova M, Wang XF, Zabalova R, Prochazka L, Gold M, Freeman R, Turanek J, Akporiaye ET, Dyason JC, Ralph SJ. Vitamin E analogues as a novel group of mitocans: anti-cancer agents that act by targeting mitochondria. *Mol Aspects Med.* 2017;28(5-6):607-45.
5. Yang C, Wu T, Qi Y, Zhang Z. Recent Advances in the Application of Vitamin E TPGS for Drug Delivery. *Theranostics.* 2018;8(2):464-85.
6. Angulo-Molina A, Reyes-Leyva J, López-Malo A, Hernández J. The role of alpha tocopheryl succinate (α -TOS) as a potential anticancer agent. *Nutr Cancer.* 2014;66(2):167-76.