

Efectos del IFN α y la diosmina en el melanoma metastásico pulmonar murino

Effects of IFN α and diosmin on metastatic murine-lung melanoma

Nuria Álvarez Sánchez¹, Cristina Martínez Conesa², Vicente Vicente Ortega¹

RESUMEN

Antecedentes: El melanoma metastatiza en aproximadamente un tercio de los pacientes, causando una caída de la supervivencia hasta el 1-2% a los dos años. El único tratamiento eficaz es el interferón alfa (IFN α) a dosis altas, que resulta muy tóxico. Por ello se buscan antitumorales menos tóxicos, entre los que destacan los flavonoides. Nuestro objetivo ha sido estudiar el tratamiento del melanoma metastásico pulmonar combinando IFN α y diosmina en un modelo murino. **Material y Métodos:** Utilizamos 60 ratones Swiss inoculados con células (5×10^5) de la línea de melanoma murino B16F10, tratados durante 11 días antes y 21 días después de la inoculación: Grupo I: etanol + PBS; Grupo II: etanol + IFN α (600.000 UI); Grupo III: etanol + IFN α (1.200.000 UI); Grupo IV: diosmina + PBS; Grupo V: diosmina + IFN α (600.000 UI); Grupo VI: diosmina + IFN α (1.200.000 UI). Tras el tratamiento, los animales fueron sacrificados y realizamos el conteo macroscópico de los nódulos metastásicos subpleurales. **Resultados:** Encontramos diferencias significativas entre el grupo control y los tratados ($p < 0,001$), produciéndose la mayor reducción del número de metástasis subpleurales respecto al control en el grupo III (79,74%; $p < 0,001$), seguido del grupo V (77,38%; $p < 0,001$), del VI (72,33%; $p < 0,001$), del IV (61,4%; $p < 0,001$) y del II (59,59%; $p < 0,001$). **Conclusiones:** La combinación de diosmina con la dosis menor de IFN α mostró la potenciación de la actividad antimetastásica de ambos compuestos, resultando igual de eficaz que la dosis más elevada de IFN α de forma individualizada.

Palabras clave: Diosmina, flavonoide, interferón alfa, melanoma metastásico.

SUMMARY

Background: Melanoma metastasizes in approximately one third of patients, causing a drop in survival of 1-2% at two years. The only effective treatment is Interferon alpha (IFN α) at elevated doses, which is highly toxic. Thus, less toxic antitumoral agents are being sought, among which flavonoids are to be highlighted. Our aim was to study the combined treatment of metastatic lung melanoma with IFN α and diosmin in a murine model. **Material & Methods:** 60 Swiss mice inoculated with cells (5×10^5) from the B16F10 murine melanoma cell line, treated over 11 days prior and 21 days following inoculation: Group I: ethanol + PBS; Group II: ethanol + IFN α (600,000 IU); Group III: ethanol + IFN α (1,200,000 IU); Group IV: diosmin + PBS; Group V: diosmin + IFN α (600,000 IU); Group VI: diosmin + IFN α (1,200,000 IU). Following treatment, animals were sacrificed and a macroscopic count of subpleural metastatic nodules was performed. **Results:** We found significant differences between the control and the treated groups ($p < 0.001$), there being a greater drop in the number of subpleural metastasis in group III with respect to the control (79.74%; $p < 0.001$), followed by group V (77.38%; $p < 0.001$), VI (72.33%; $p < 0.001$), IV (61.4%; $p < 0.001$) and II (59.59%; $p < 0.001$). **Conclusions:** The combination of diosmin with the lower dose of IFN α showed a strengthening of the anti-metastatic action of both compounds, being equally as effective as the highest dose of IFN α on its own.

Keywords: Diosmin, flavonoid, interferon alpha, metastatic melanoma.

Rev Esp Patol 2008; 41 (2): 123-129

Recibido el 16/5/07. Aceptado el 11/9/07.

¹ Cátedra de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia, Murcia.

² Departamento de Recursos Naturales y Desarrollo Rural, Instituto Murciano de Investigación y Desarrollo Agrario y Alimentario (IMIDA), Murcia.

Correspondencia:

Nuria Álvarez Sánchez

Cátedra de Anatomía Patológica

Facultad de Medicina

Universidad de Murcia

Campus de Espinardo, 30100, Murcia

nalvarez@um.es

INTRODUCCIÓN

El melanoma es el cáncer cutáneo más importante, puesto que, aunque sólo representa en torno al 4%, es el responsable directo del 80% de las muertes por cáncer de piel (1). En España supone el 1,3% (varones) y el 2,5% (mujeres) de los tumores malignos y se calcula que ha experimentado un incremento del 181,3% en hombres y del 205,3% en mujeres (2). No obstante, la supervivencia a los cinco años en pacientes con melanoma ha pasado de alrededor del 80% en el año 1975 a más de un 90% en 1996, gracias a las mejoras en el diagnóstico temprano (3).

Aproximadamente un tercio de los pacientes con melanomas cutáneos primarios desarrollan metástasis, siendo el pulmón la localización visceral más frecuente (18-36%) (4). La supervivencia en los casos de metástasis viscerales distantes cae hasta el 1-2% a los dos años (5). Debido a su mal pronóstico, en el tratamiento del melanoma se han ensayado todas las terapias desarrolladas contra el cáncer, con resultados discretos.

El interferón alfa (IFN α) presenta una actividad razonable (en torno al 15%) contra el melanoma metastático (6). Se han realizado cuatro grandes ensayos clínicos que han demostrado la eficacia del IFN α a dosis elevadas. El primero de ellos (E1684) mostró un aumento significativo en la supervivencia libre de recidivas y en la supervivencia media, aunque en estudios posteriores (NCCTG, E1690, E1694) el aumento de la supervivencia media sólo ha sido significativo en uno de ellos (E1694) (7).

Los interferones de tipo I (IFN α , β y ω) humanos inducen la expresión de un gran número de genes implicados en la regulación de respuestas biológicas con actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora. El IFN α ha demostrado capacidad de inducir apoptosis o sensibilizar frente a las señales proapoptóticas de otras moléculas en varias líneas celulares tumorales y en tumores primarios (8). Además, es capaz de inhibir la expresión de la actividad telomerasa en varias líneas celulares de melanoma (9). También es un potente antiangiogénico, ya que inhibe la expresión de distintas moléculas proangiogénicas (10) y regula la expresión de metaloproteasas de matriz (11). Por otra parte, el IFN α estimula la citotoxicidad de las células mononucleares sanguíneas (12), estimula los linfocitos T cooperadores (13) y aumenta la actividad de las células natural killer (células NK) (14). Esta citoquina juega un importante papel en la diferenciación de células hematopoyéticas, entre ellas los linfocitos B y T, las células dendríticas y NK, o los osteoclastos (15).

La supervivencia media no ha mejorado a pesar de décadas de investigación y aplicación de las terapias citotóxicas, inmunológicas y moleculares (16). Por ello, se están realizando numerosos estudios dirigidos a la obtención de compuestos con efectos antitumorales y menor toxicidad. En este campo destaca la investigación

sobre compuestos antioxidantes, entre los que se encuentran los flavonoides, compuestos polifenólicos derivados de plantas que han demostrado numerosos efectos beneficiosos para la salud (17). La diosmina es un flavonoide glicosilado con actividad antiinflamatoria y analgésica (18), antimutagénica (19), protectora vascular (20-22) y antioxidante (23). Se utiliza en el tratamiento de enfermedades como la insuficiencia venosa (20) y ha demostrado capacidad para inhibir la invasión y la proliferación del melanoma en un modelo murino de melanoma metastático (24-26) y en tumores causados por carcinógenos en distintos órganos (28-30).

El objetivo de nuestro trabajo es estudiar el efecto del tratamiento con IFN α y diosmina, así como su posible sinergismo en un modelo murino de melanoma metastático pulmonar.

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales

Hemos utilizado 60 ratones albinos Swiss hembras de 10-12 semanas de edad con un peso medio de 36,3 g al comienzo del experimento, procedentes del Servicio de Animales de Laboratorio de la Universidad de Murcia (SAI; n.º REGAES300305440012). Se han mantenido y utilizado siguiendo la guía establecida por la Unión Europea sobre la protección de los animales utilizados en experimentación (86/609/CEE).

Línea celular

Utilizamos la línea B16F10 procedente de la European Collection Cell Cultures (ECACC, Reino Unido). Para el cultivo de las células utilizamos medio EMEM (Gibco, EEUU) tamponado a pH 7,2-7,4 y suplementado con un 10% de suero bovino fetal (SBF, Sigma Co., España), 100 UI/mL de penicilina y 100 μ g/mL de estreptomycin (Gibco, EEUU). Comprobamos la ausencia de *Mycoplasma spp.* mediante fluorescencia directa con un colorante específico de DNA (H33233; Hoescht, Germany).

Procedimiento experimental

La diosmina (Furfural Español, España) fue disuelta al 0,2% (peso/volumen) en una solución al 1,2% (volumen/volumen) de etanol (Guinama, España) en agua, y administrada en la bebida y la comida (pienso de mantenimiento para ratón A04 triturado (Panlab, España)). Comida y bebida fueron suministradas «ad libitum». En total, los animales recibieron una dosis aproximada de 550,96 mg/kg ratón/día.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4137783>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4137783>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)