

Efecto sinérgico de la combinación de fenitoína y temozolamida en líneas celulares de tumores malignos neurales

Cristina Mesas^{1,2}, Kevin Doello³, Francisco José Quiñonero^{1,2}, Marco Orlando Fuel¹, Raúl Ortíz^{1,2}.

1 Instituto de Biotatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM) 18100 Granada, España

2 Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, 18012 Granada, España

3 Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

*Autor de correspondencia: Kevin Doello González, Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España. email: kevin.doello@gmail.com

Introducción

Los tumores malignos neurales comprenden un amplio abanico de patologías entre las que se encuentran los gliomas, el glioblastoma multiforme o el neuroblastoma infantil. En estadios avanzados el tratamiento es quimioterápico siendo uno de los agentes más utilizados el alquilante temozolamida (TMZ). Por otro lado, los pacientes aquejados de estas patologías con frecuencia presentan cuadros comiciales que requieren de medicación anticonvulsivante con capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. Entre ellos se encuentra la fenitoína (FEN). El objetivo de este estudio es valorar *in vitro* la interacción farmacodinámica entre ambos agentes.

Material y Métodos

Para el presente estudio se emplearon las líneas celulares tumorales humanas A172 (glioblastoma), LN229 (glioblastoma, SF268 (glioma anaplásico) y SK-N-SH (neuroblastoma). Estas células fueron mantenidas con Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) + Suero Bobino Fetal (FBS) al 10% en una incubadora a 37°C y en atmósfera humidificada con un 5% de CO₂. Para llevar a cabo el estudio, las células fueron incubadas durante 72 horas con TMZ a una dosis de IC25 y FEN a una dosis de

IC25 en placas de 96 pocillos. Tras ello, las placas fueron fijadas con ácido tricloroacético (TCA) al 10%, posteriormente teñidas con sulforrodamina B (SFB) y finalmente, el SFB fue solubilizado con Trizma® (10 mM, pH 10.5). Los resultados fueron analizados mediante espectrofotometría a una densidad óptica de 492 nm. Se obtuvieron los índices de combinación empleando el software CompuSyn.

Resultados y conclusión

Al analizar los resultados con el software CompuSyn se obtuvieron en todos los casos índices de combinación inferiores a 1, lo que indica sinergia entre la TMZ y FEN a todas las dosis y en todas las líneas celulares estudiadas tal y como muestra la figura adjunta (Figura 1). Esto indicaría que el empleo de este anticonvulsivante en un principio no solo no restaría efecto a la TMZ sino que podría potenciarlo. Estudios más profundos serían necesarios para confirmar estos resultados preliminares.

Bibliografía

Darkes M, Plosker G, Jarvis B. Temozolomide. American Journal of Cancer. 2002;1(1):55-80.

Combination Index (CI) (TMZ + FEN)

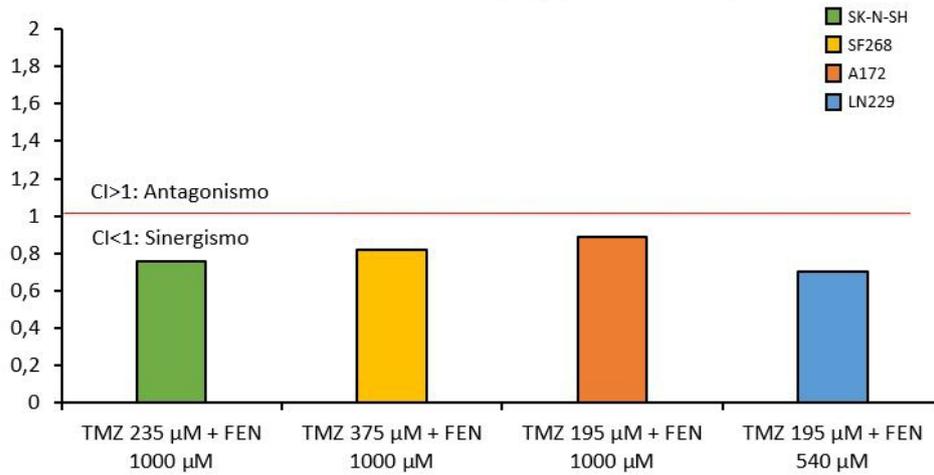


Figura 1. Representación gráfica del Índice de Combinación (CI) en las diferentes líneas celulares con los fármacos estudiados.