

Modulación del metabolismo de las poliaminas en células tumorales por compuestos antiangiogénicos y análogos de poliaminas

Polyamine metabolism modulation in tumour cells by antiangiogenic compounds and polyamine analogues

Trabajo Fin de Grado en Biología
Universidad de Málaga

Autor: Carlos Ulises Cárdenas Vela

Área de conocimiento y Departamento: Departamento de Biología molecular y Bioquímica (Área de Bioquímica y Biología Molecular)

Fecha de presentación: junio de 2024

Tema: Metabolismo de poliaminas en células tumorales y endoteliales

Tipo: Experimental

Modalidad: Individual

Nº de páginas: 33

Nº de páginas de anexos: 4

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD DEL TFG

D./Dña. Carlos Ulises Cárdenas Vela, con DNI (NIE o pasaporte) 77774161Y, estudiante del Grado en Biología de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Málaga,

DECLARO:

Que he realizado el Trabajo Fin de Grado titulado “Modulación del metabolismo de poliaminas en células tumorales por compuestos antiangiogénicos y análogos de poliaminas” y que lo presento para su evaluación. Dicho trabajo es original y todas las fuentes bibliográficas utilizadas para su realización han sido debidamente citadas en el mismo.

De no cumplir con este compromiso, soy consciente de que, de acuerdo con la Normativa reguladora de los procesos de evaluación de los aprendizajes del estudiantado de la Universidad de Málaga de 23 de julio de 2019, esto podrá conllevar la calificación de suspenso en la asignatura, sin perjuicio de las responsabilidades disciplinarias en las que pudiera incurrir en caso de plagio.

Para que así conste, firmo la presente en Málaga, el 7 de junio de 2024

Carlos U.


Fdo:

ÍNDICE

Resumen

Abstract

1. Introducción	1
1.1. El cáncer	1
1.1.1. Reprogramación metabólica	1
1.1.2. Angiogénesis.....	5
1.2. Las poliaminas	6
1.2.1. Metabolismo de las poliaminas: un biciclo	6
1.2.2. Regulación de los niveles de poliaminas intracelulares: transporte y regulación del metabolismo (ODC, SAMDC y SSAT)	8
1.3. Las poliaminas y el cáncer	10
1.3.1. Las poliaminas en la reprogramación metabólica: interacción con oncogenes y genes supresores de tumores	10
1.3.2. La relación entre angiogénesis y poliaminas	11
1.3.3. Análogos de poliaminas: potenciales quimioterapéuticos	12
2. Hipótesis y objetivos	13
3. Material y métodos	13
3.1. Cultivos celulares y tratamientos	13
3.2. <i>Screening</i> de los análogos de poliaminas: ensayos de proliferación celular ..	15
3.3. Análisis de la expresión génica	16
3.4. Determinación de las poliaminas intracelulares por HPLC.....	17
3.5 Análisis estadístico.....	19
4. Resultados.....	19
4.1. Se definieron dos grupos de análogos de poliaminas según su capacidad antiproliferativa	19
4.2. Los ensayos para el análisis de la expresión génica con células PC-3 tratadas no se replicaron.....	20

4.4. La aloe-emodina fue el único tratamiento modulador de la angiogénesis que redujo los niveles de poliaminas.....	21
4.5. BNM-Spd, BB-Spd y BNM-Spm redujeron los niveles de espermina.....	23
5. Discusión.....	24
5.1. El efecto antiproliferativo de los análogos de poliaminas se vio favorecido por la sustitución de ambos extremos amino y desfavorecido por los heteroátomos..	24
5.2. No se pudo extraer información fiable de los ensayos de análisis de la expresión génica	25
5.3. La aloe-emodina podría reducir los niveles de poliaminas intracelulares por represión de su síntesis e inducción de su catabolismo mediante un mecanismo inhibible por la genisteína.....	26
5.4. BNM-Spd, BB-Spd y BNM-Spm podrían inducir el catabolismo de las poliaminas e inhibir su incorporación por parte de la célula	28
6. Conclusiones	31
7. Limitaciones de este trabajo y perspectiva de futuro	31
Bibliografía.....	34
Herramientas <i>web</i>	40
Anexos	41
Anexo I: Compuestos y MTT	41
Anexo II: Rectas de calibración y algunos cromatogramas.....	43

Modulación del metabolismo de las poliaminas en células tumorales por compuestos antiangiogénicos y análogos de poliaminas

RESUMEN

El cáncer es un conjunto de enfermedades que se encuentra entre las principales causas de muerte a nivel global. La reprogramación metabólica y la angiogénesis son dos *hallmarks* del cáncer que sostienen sus altas tasas de proliferación celular. Aunque ya existen tratamientos que tienen como diana alguna de las alteraciones metabólicas del cáncer, pero no tratamientos antiangiogénicos, ambos *hallmarks* siguen siendo estudiados en búsqueda de nuevas terapias. Se ha observado que el metabolismo de las poliaminas está alterado en la mayoría de los cánceres y es una de las potenciales dianas terapéuticas que se está estudiando. Sin embargo, aún no existen fármacos aprobados para esta diana. Se ha demostrado que algunos compuestos angiogénicos como aloe-emodina y genisteína, y algunos análogos de poliaminas reducen los niveles de poliaminas intracelulares comprometiendo la proliferación celular. En este trabajo se ha evaluado los efectos sobre la proliferación celular de un lote de análogos de poliaminas sobre células PC-3, una línea celular de cáncer de próstata. También se ha estudiado cómo aloe-emodina, genisteína y tres análogos de poliaminas modulan el metabolismo de las poliaminas analizando la expresión de los genes ODC1, AMD1 y SAT1, y determinando los niveles de putrescina, espermidina y espermina intracelulares en células PC-3. No se ha conseguido determinar si la modulación del metabolismo de las poliaminas por estos compuestos se relaciona con cambios en la expresión génica. No obstante, se han encontrado tres análogos de poliaminas con potencial quimioterapéutico que reducen los niveles de poliaminas en células PC-3: la N₁,N₇-bisnaftilespermidina, la N₁,N₇-bisbencil-espermidina y la N₁,N₁₀-bisnaftil-espermina.

Palabras clave:

Cáncer, reprogramación metabólica, angiogénesis, poliamina, putrescina, espermidina, espermina

Polyamine metabolism modulation in tumour cells by antiangiogenic compounds and polyamine analogues

ABSTRACT

Cancer is a group of diseases that are a leading cause of death worldwide. Metabolic reprogramming and angiogenesis are cancer hallmarks that support its high proliferation rates. Although metabolic-alterations-targeted therapies, but not antiangiogenic therapies, already exist, both hallmarks continue to be studied searching for new therapies. It has been noted that polyamine metabolism is altered in most cancers and so, it is being studied as a potential therapeutic target. However, there are no drugs yet approved for this target. It has been discovered that some antiangiogenic compounds such as aloe-emodin and genistein, and some polyamine analogues reduce intracellular polyamine levels jeopardising cellular proliferation. In this work, the effects on cellular proliferation of a batch of polyamine analogues has been evaluated in PC-3 cells, a prostate cancer cell line. It also has been studied how aloe-emodin, genistein and three polyamine analogues modulate polyamine metabolism by analysing ODC1, AMD1 and SAT1 gene expression, and determining putrescine, spermidine and spermine intracellular levels in PC-3 cells. It was not possible to determine whether polyamine metabolism alteration by these compounds is linked to gene expression changes. Nonetheless, three potentially chemotherapeutic polyamine analogues that reduce polyamine levels in PC-3 cells have been found: N₁,N₇-bisnaphtylspermidine, N₁,N₇-bisbenzylspermidine and N₁,N₁₀-bisnaphtylspermine.

Keywords:

Cancer, metabolic reprogramming, angiogenesis, polyamine, putrescine, spermidine, spermine