

Cisplatino: aductos inducidos y roturas detectadas en células humanas en cultivo en distintas condiciones de reparación

Espina, Marta¹; Corte, Mario²; Sierra, Marta³, Montes, María², Blanco, Elisa², Sierra, L. María¹

¹Dpto. Biología Funcional e IUOPA, Universidad de Oviedo; ²Dpto. Química Física y Analítica, Universidad de Oviedo; ³Laboratorio de Oncología Médica-IUOPA, Universidad de Oviedo.

El cisplatino (cDDP) es un fármaco antitumoral ampliamente utilizado en el tratamiento de distintos tipos de tumores, aunque presenta problemas importantes de resistencia. Con el fin de encontrar un método que permitiera predecir la respuesta de los pacientes al tratamiento con este fármaco, en nuestro laboratorio se llevaron a cabo estudios para tratar de relacionar los aductos generados en el ADN por cDDP con sus consecuencias genéticas. Los resultados obtenidos mostraron que existe una clara correlación entre los aductos detectados y sus consecuencias genéticas en *Drosophila melanogaster* (García Sar et al. 2012; Mutat Res GTEM 741: 81-88). Sin embargo, sorprendentemente, el nivel de aductos detectado en condiciones deficientes para el sistema de reparación por escisión de nucleótido (NER) era menor que el detectado en condiciones eficientes. Además, mientras que en células de mamífero y en ratas *in vivo* se detectan únicamente bisaductos (enlaces cruzados G-G y G-A), en *D. melanogaster* se detectaron varios tipos de aductos, incluidos monoadductos.

Para comprobar estos resultados en células de mamífero, se emplean dos líneas celulares humanas, una línea de adenocarcinoma de pulmón (A549) y otra de carcinoma de ovario mutante para el gen *XPA* (GM04312) y, por tanto, deficiente en el sistema NER. Ambas líneas celulares se tratan con distintas concentraciones de cDDP durante 3h y se analiza también el efecto de 1 hora de recuperación. Los niveles de aductos inducidos se determinan con la misma técnica que en estudios anteriores (HPLC acoplada a ICP-MS), mientras que sus consecuencias genéticas se cuantifican en términos de inducción de roturas en el ADN mediante el ensayo del Cometa.

Los resultados preliminares obtenidos hasta la fecha, muestran que, aunque no se detecta el amplio espectro de aductos obtenido con *D. melanogaster*, parece que además de los bisaductos se detecta al menos otro aducto que podría ser el monoadducto de G. En cuanto al ensayo del Cometa, cisplatino induce una respuesta débilmente positiva a las 3 h de tratamiento, que es mayor en la línea A549 que en la línea mutante *XPA*. Por el contrario, después de 1 h de recuperación los niveles de roturas son mayores en la línea mutante *XPA* que en la A549, lo que evidencia actividad de reparación en esta última línea. Por último, con los datos preliminares que tenemos, parece que puede existir un relación entre los aductos inducidos y las roturas de DNA detectadas, al menos en la línea A549.