



CONSEJO DE DESARROLLO CIENTIFICO Y HUMANISTICO  
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

Proyecto n° PG-03-00-6049-05

## Estudio de posibles mecanismos de acción de compuestos naturales con propiedades anticancerosas

Responsable: Benaim, Gustavo

Etapas cumplidas / Etapas totales 1/1

Especialidad: Bioquímica

**Resumen:** En este proyecto logra demostrar que la agelasina B, un compuesto purificado a partir de una esponja de mar (*Agelas clathrodes*), tiene propiedades citotóxicas en células de cáncer de mama (MCF-7), con un IC<sub>50</sub> de 2,22 µg/ml. Esta IC<sub>50</sub> es significativamente diferente respecto a la observada en fibroblastos (IC<sub>50</sub> = 23,43 µg/ml), por lo que califica como un posible agente terapéutico en la patología de cáncer de mama. Mediante determinaciones fluorimétricas, con el objeto de determinar cambios en la concentración intracelular de calcio ([Ca<sup>+2</sup>]), demuestra que este compuesto fue capaz de inducir un aumento en la [Ca<sup>+2</sup>], producto de la liberación de Ca<sup>+2</sup> desde el retículo endoplasmático (RE), lo que es corroborado mediante técnicas de microscopía confocal. Finalmente, demuestra que la agelasina B, es capaz de inhibir la Ca<sub>2+</sub>-ATPasa del retículo endoplasmático (SERCA), al igual que lo hace la tapsigargina, inhibidor bien conocido de esta bomba de Ca<sup>+2</sup>, lo cual señala que éste es el mecanismo de acción de la agelasina B.

### Productos

#### Publicaciones

#### Memorias

1. A. Mayora, J. Nieves, A. Von Bergen, P. Filibertt, I. Zambrano, M.R. Garrido, A. Israel, F. Arvelo, y G. Benaim, "El efecto de diferentes esfingolípidos sobre la concentración intracelular de Ca<sub>2+</sub> es dependiente de la línea celular de cáncer", *Memorias del Instituto de Biología Experimental MIBE*, **5**, 25-28, 2008.
2. A. Pimentel, I. Zambrano, J. Nieves, F. Sojo, H. Rojas, A. Suárez, R. Compagnone, F. Arvelo, y G. Benaim, "Efecto de diferentes esfingolípidos y compuestos citotóxicos naturales sobre la homeostasis intracelular del Ca<sub>2+</sub> en células de cáncer de mama (MCF-7)", *Memorias del Instituto de Biología Experimental MIBE*, **5**, 29-32, 2008.

#### Artículos

1. X. Serrano-Martín, Y. García Marchan, A. Fernández, N. Rodríguez, H. Rojas, G. Visual, y G. Benaim, "Amiodarone destabilizes the intracellular Ca<sub>2+</sub> homeostasis and the biosynthesis of sterols in *Leishmania mexicana*", *Antimicrob. Agents Chemother.*, (en prensa).
2. H. Rojas, C. Colina, M. Ramos, G. Benaim, E. Jaffe, C. Caputo, y R DiPolo, "Na<sup>+</sup> entry vía glutamate transporter activates the reverse Na<sup>+</sup>/Ca<sub>2+</sub> exchange and triggers Ca<sub>2+</sub> induced Ca<sub>2+</sub> release in rat cerebellar Type-1 astrocytes", *J. Neurochem.*, **100**, 1188-1202, 2007.
3. M. Mendoza, G.L. Uzcanga, R. Pacheco, H. Rojas, L.M. Carrasquel, Y. García-Marchan, X. Serrano-Martín, G. Benaim, J. Bubis, y A. Mijares, "Anti-VSG antibodies induce an increase on the *Trypanosoma evansi* intracellular Ca<sub>2+</sub> concentration", *Parasitol.*, **135**, 1303-1315, 2008.
4. H. Rojas, M. Ramos, G. Benaim, C. Caputo, y R. DiPolo, "The activity of the Na<sup>+</sup>/Ca<sub>2+</sub> exchanger largely modulates the Ca<sub>2+</sub> signal induced by a hypo-osmotic stress in rat cerebellar astrocytes. The effect of osmolarity on exchange activity", *J. Physiol., Sci.* **58**: 277-290, 2008.



#### Eventos

1. A. Pimentel, F. Arvelo, y G. Benaim, “Efecto de diferentes esfingolípidos y productos naturales con actividad citotóxica sobre la concentración citoplasmática de  $Ca_{2+}$  en células de cáncer de mama humanos”, *LV Convención Anual de Asovac*, 2005.
2. I. Zambrano, A. Acosta, A. Chango, V. Colina F. Arvelo, y G. Benaim, “Efecto de diferentes esfingolípidos sobre la concentración intracelular de  $Ca_{2+}$  en células de cáncer de colon”, *LV Convención Anual de Asovac*, 2005.
3. G. Benaim, A. Pimentel, F. Arvelo, y M. Lemos, “Efecto del compuesto natural kaurenol sobre la concentración intracelular de  $Ca_{2+}$  en linfocitos T Jurkat”, *LV Convención Anual de Asovac*, 2005.
4. A. Pimentel, I. Zambrano, J. Nieves, H. Rojas, F. Arvelo, y G. Benaim, “Caracterización del efecto de diferentes esfingolípidos sobre la movilización de  $Ca_{2+}$  en células de cáncer de mama humano”, *LVI Convención Anual de Asovac*, 2006.
5. M. Suárez, H. Rojas, F. Arvelo, A. Suárez, R. Compagnone y G. Benaim, “Efecto de las agelasinas, compuestos naturales sobre la actividad citotóxica sobre la línea celular de cáncer de mama mcf-7”, *LVI Convención Anual de Asovac*, 2006.
6. A. Pimentel, C. Colina, A. Suárez, R. Compagnone, F. Arvelo, y G. Benaim, “Effect of sphingolipids and natural cytotoxic compounds on the intracellular calcium concentration on different cancer cells”, *I International Congress of Therapeutics*, Caracas, Venezuela, 2005.
7. G. Benaim, C. Castillo, I. Zambrano, J. Nieves, F. Pasquali, A. Pimentel, A. Flores, F. Arvelo, M.R. Garrido, A. Stern, C. Colina, R. DiPolo, y H. Rojas, “Sphingolipids and calcium signaling”, *Second Special Meeting of the International Society of Neurochemistry, on Neural Glycoproteins and Glycoproteins*, Antigua, West Indies, 2006.
8. G. Benaim, G., C. Castillo, I. Zambrano, J. Nieves, A. Pimentel, F. Arvelo, M.R. Garrido, A. Stern, C. Colina, R. DiPolo, y H. Rojas, “The effect of different sphingolipids on  $Ca_{2+}$  signaling is cell-line specific”, *XIV International Symposium on Calcium Binding Proteins (CaBP-07)*, La Palma. (Islas Canarias), España, 2007.
9. G. Benaim, A. Pimentel, J. Nieves, F. Arvelo, F. Sojo, H. Rojas, R. Compagnone, y A. Suárez, “Effect of different sphingolipids and agelasine B on intracellular calcium mobilization in breast cancer cells (MCF-7)”, *10th Symposium of the European Calcium Society Calcium-binding Proteins in Normal and Transformed Cells*, K.U. Leuven, Lovania, Bélgica, 2008.
10. A. Pimentel, I. Zambrano, J. Nieves, F. Sojo, H. Rojas, A. Suárez, R. Compagnone, F. Arvelo, y G. Benaim, “Effect of agelasine B on intracelular calcium mobilization in breast cancer cells (MCF-7)”, *XVII, Congresso Italo-Latinoamericano di Etnomedicina «Bernardino D’Ucria»*, Palermo, Italia, 2008.

#### Otros

##### Tesis de Doctorado

1. Miguel Lugo, “Estudios estructurales y cinéticos de la interacción de sustratos y efectores con el transportador multidrogas y glicoproteína”, 2007.
2. María Valentina Salas, “Efecto de la calmodulina fosforilada por el receptor del factor de crecimiento epidérmico sobre diferentes enzimas blanco”, 2007.
3. Yael García, “Mecanismos de acción de drogas con actividad tripanocida sobre la regulación intracelular del  $Ca_{2+}$  en diferentes tripanosomatidios”, 2008.

##### Tesis de Pregrado

1. Claudia Reyes Efecto de diferentes compuestos naturales con propiedades citotóxicas sobre la regulación intracelular del  $Ca_{2+}$  en linfocitos T Jurkat”, 2008.



**CONSEJO DE DESARROLLO CIENTIFICO Y HUMANISTICO**  
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

2. Annelise von Bergen, “Efecto de diferentes compuestos naturales con propiedades citotóxicas sobre la regulación intracelular del  $Ca_{2+}$  en células de cáncer de colon (LoVo)”, 2008.
3. José Manuel Linares, “Evaluación del efecto de la amiodarona sobre la homeóstasis intracelular del  $Ca_{2+}$  y su posible acción como agente tripanocida en *Trypanosoma evansi* en un modelo murino”, 2008.