

**Noelia Jolie Farfán Valdiviezo, Eduardo López Martínez y Sergio Megía Vidal** IES-Alcántara (Alcantarilla, Murcia).  
Tutor-IES: D. José María Olmos. Tutores-investigadores: Dr. Juan Antonio Giménez-Bastida, Dr. Juan Carlos Espín y Dr. Antonio González-Sarriás. Grupo Alimentación y Salud (CEBAS-CSIC, Campus de Espinardo, Murcia).

## INTRODUCCIÓN

Numerosos estudios preclínicos han descrito el efecto quimiopreventivo de compuestos fenólicos de la dieta, como por ejemplo el resveratrol (RSV), presente en uva y vino tinto, frente al cáncer de mama. Sin embargo, la evidencia en personas aún es escasa, sobre todo por la dudosa relevancia fisiológica de las condiciones de ensayo en la mayoría de estudios *in vitro*. Recientemente, un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama identificó, por primera vez, que son los metabolitos de fase II del RSV (glucuronidos y sulfatos), en lugar de RSV libre, los que alcanzan el tejido sano y tumoral de mama (Ávila-Gálvez et al., 2019).

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### HIPÓTESIS

Los metabolitos de fase II de RSV que alcanzan el tejido tumoral de mama pueden ejercer actividad anticancerígena a largo plazo mediada por inducción de senescencia.

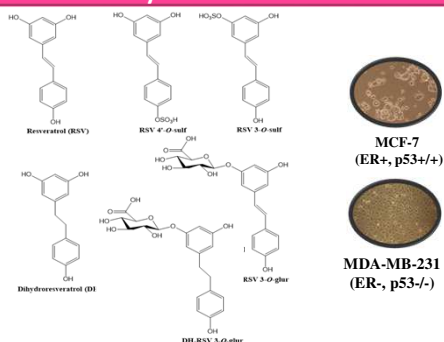


### OBJETIVO

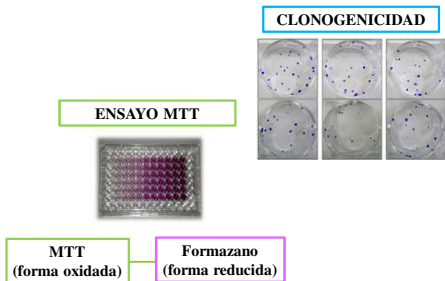
Evaluar la actividad anticancerígena de los metabolitos de fase II de RSV a concentraciones fisiológicamente representativas a corto y largo plazo frente a diferentes modelos celulares tumorales de mama.

## MATERIALES Y MÉTODOS

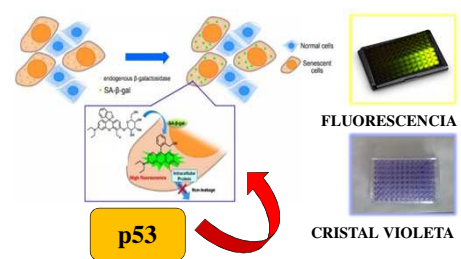
### Moléculas y líneas de cancer de mama



### Ensayo MMT y clonogenicidad



### Senescencia y marcadores moleculares asociados



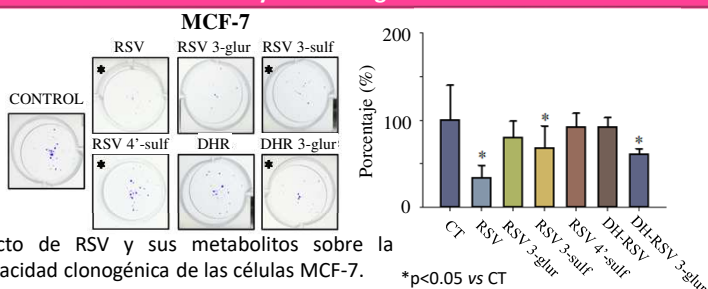
El efecto antiproliferativo de RSV y sus metabolitos (10 μM) se evaluó en dos líneas celulares de cáncer de mama (MCF-7, p53-silvestre; y MDA-MB-231, p53-mutado).

La actividad a corto plazo se evaluó mediante el ensayo MTT (3 días), y a largo plazo (10 – 12 días) mediante un ensayo de clonogenicidad.

La inducción de senescencia celular se midió al evaluar por fluorescencia la actividad β-galactosidasa asociada a senescencia (SA-β-gal). Los cambios en la expresión de p53, un marcador molecular asociado a senescencia, se evaluaron mediante Western Blot.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

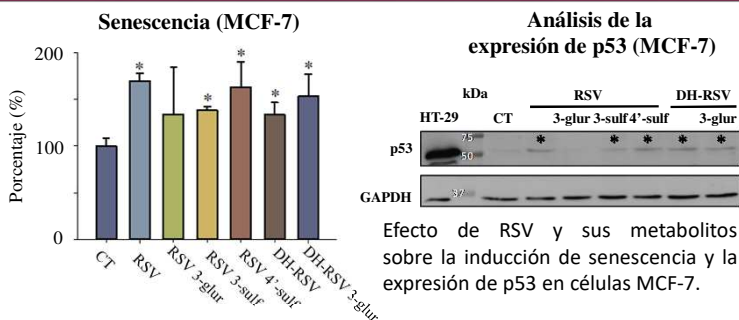
### Ensayo de clonogenicidad



Efecto de RSV y sus metabolitos sobre la capacidad clonogénica de las células MCF-7.

Ninguno de los metabolitos conjugados de RSV, a diferencia de RSV libre, ejercieron efecto antiproliferativo a corto plazo (3 días), sugiriendo que el metabolismo de fase II limita su efecto. Sin embargo, los ensayos de clonogenicidad (10-12 días) mostraron una reducción en la capacidad clonogénica en las células MCF-7, pero no en MDA-MB-231, tras el tratamiento tanto con RSV libre como con sus conjugados de fase II.

### Senescencia y marcadores moleculares asociados



Tanto el RSV libre como sus conjugados de fase II indujeron senescencia celular mostrando un incremento de la SA-β-gal, acompañado de un incremento de la expresión de p53 en MCF-7, pero no en MDA-MB-231, lo que sugiere la implicación de p53 en la inducción de senescencia.

## CONCLUSIONES

- Los metabolitos de fase-II derivados de resveratrol (glucuronidos y sulfatos), que son los compuestos que realmente llegan al tejido tumoral de mama, no ejercen efecto antiproliferativo a corto plazo.
- Los compuestos conjugados, a tiempos de tratamiento más prolongados, son capaces de disminuir la proliferación de células de cáncer de mama *in vitro*.
- Este efecto antiproliferativo está mediado por inducción de senescencia celular de manera dependiente de la expresión de p53.

### CONCLUSION FINAL

**Los metabolitos de fase II de resveratrol que alcanzan el tejido tumoral de mama humano podrían ejercer actividad antiproliferativa a largo plazo frente a células de cáncer de mama, mediada por senescencia dependiente de p53. Esto sugiere que el consumo de RSV de manera regular podría ejercer quimiopreención contra subtipos de cáncer de mama con p53 no silenciado. No obstante, futuros ensayos clínicos son necesarios para confirmar esta hipótesis**

### BIBLIOGRAFÍA

Ávila-Gálvez et al., Metabolic profiling of dietary polyphenols and methylxanthines in normal and malignant mammary tissues from breast cancer patients. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2019, 63(9): e1801239.

**AGRADECIMIENTOS:** Esta investigación ha sido financiada por los proyectos 201770E081 y 201870I028 del grupo del CEBAS-CSIC que ha supervisado esta investigación.