

Estrategia para la quimiosensibilización del adenocarcinoma pancreático: Evaluación del efecto terapéutico de la combinación de ivermectina con gemcitabina

Gottardo MF, Sobol NT, Solernó L, Capobiando CS, Valdez Samaniego VA, Garona J, Farina HG, Alonso DF

INTRODUCCIÓN. El adenocarcinoma pancreático (ACP) es un cáncer altamente agresivo y metastásico. La gemcitabina (GEM) es el quimioterápico más utilizado, cuya eficacia terapéutica es muy limitada, principalmente a causa de mecanismos moleculares que impiden su activación intracelular, así como el desarrollo de quimiorresistencia. En este contexto, resulta clave la búsqueda de estrategias que permitan sensibilizar dichas células a GEM, por lo que el reposicionamiento de drogas representa una alternativa interesante para explorar nuevas estrategias terapéuticas efectivas, seguras y de bajo costo. La ivermectina (IVM) es un antiparasitario, que en estudios preclínicos ha demostrado reversión de resistencia a fármacos en otros tipos tumorales..

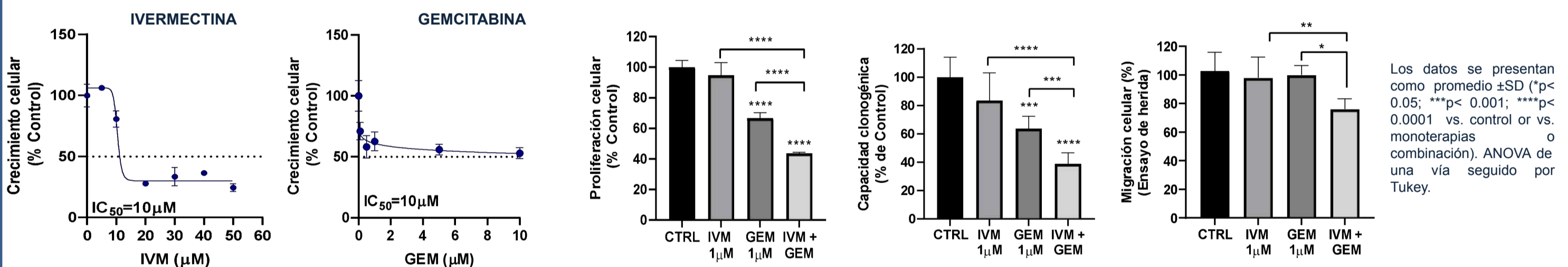
OBJETIVO. El objetivo del presente trabajo es explorar la efectividad antitumoral de la ivermectina (IVM) en combinación con gemcitabina (GEM) en modelos experimentales de adenocarcinoma pancreático humano (ACP).

MÉTODOS. Modelo experimental: Línea celular PANC-1 de ACP humano. *In vitro*: Se evaluó el efecto de la combinación de IVM y GEM en proliferación a alta densidad, capacidad clonogénica, adhesión, migración por ensayo de herida en monocapa y parámetros metabólicos como consumo de glucosa, producción de lactato y MTS. *In silico*: se analizó la expresión de blancos moleculares asociados a IVM en la base de datos TCGA/Gtex Pancancer de pacientes adenocarcinoma pancreático (n=179) y tejido normal (n=169) en la plataforma Gepia2.

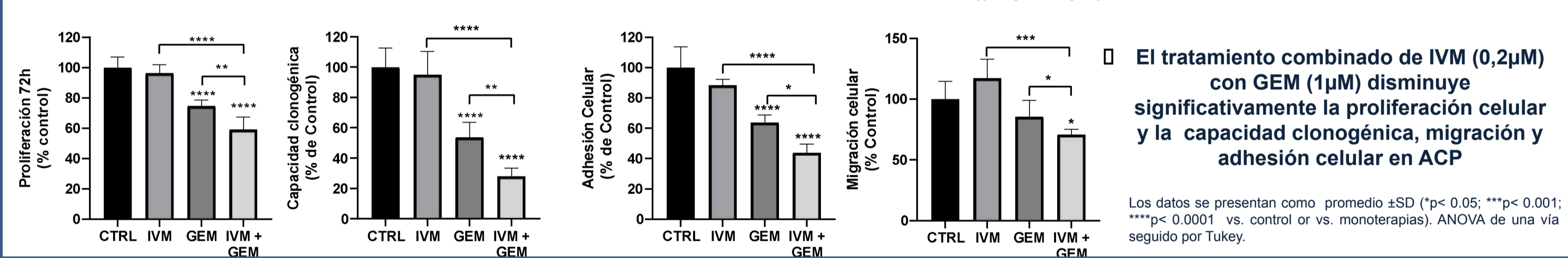
RESULTADOS *In vitro*

Evaluación del efecto del tratamiento combinado de IVM + GEM sobre aspectos relevantes de la biología tumoral en ACP

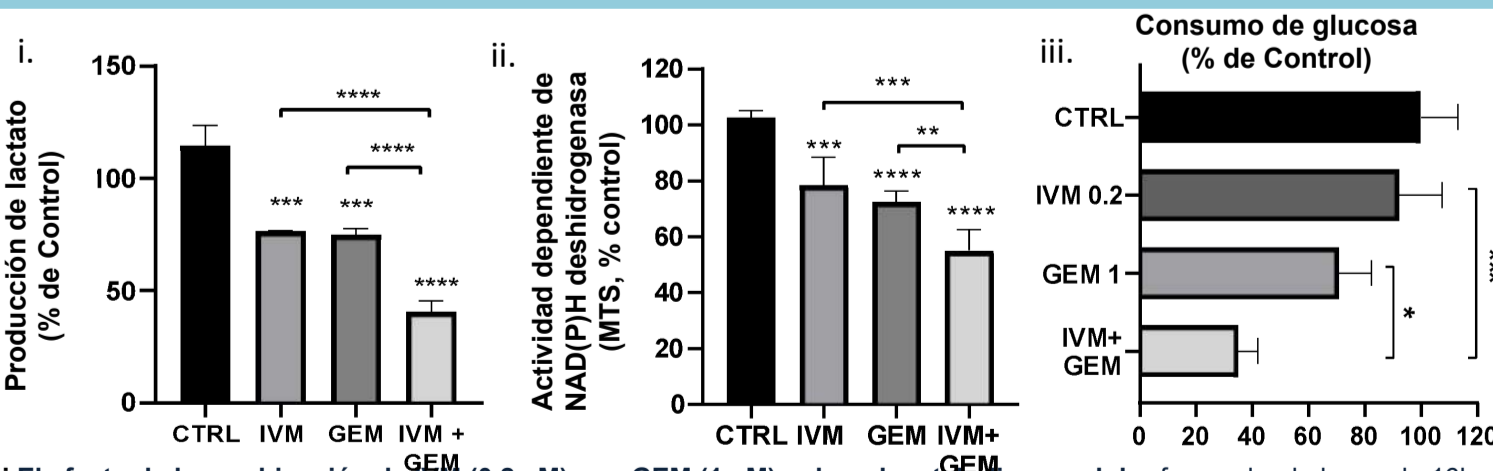
Estudio exploratorio de esquemas de combinación entre IVM y GEM



Estudio del efecto del tratamiento combinado de IVM + GEM a concentraciones clínicamente relevantes ((0,2 μ M - 1 μ M) en ACP



El tratamiento de IVM+GEM modula parámetros metabólicos relevantes en la biología tumoral

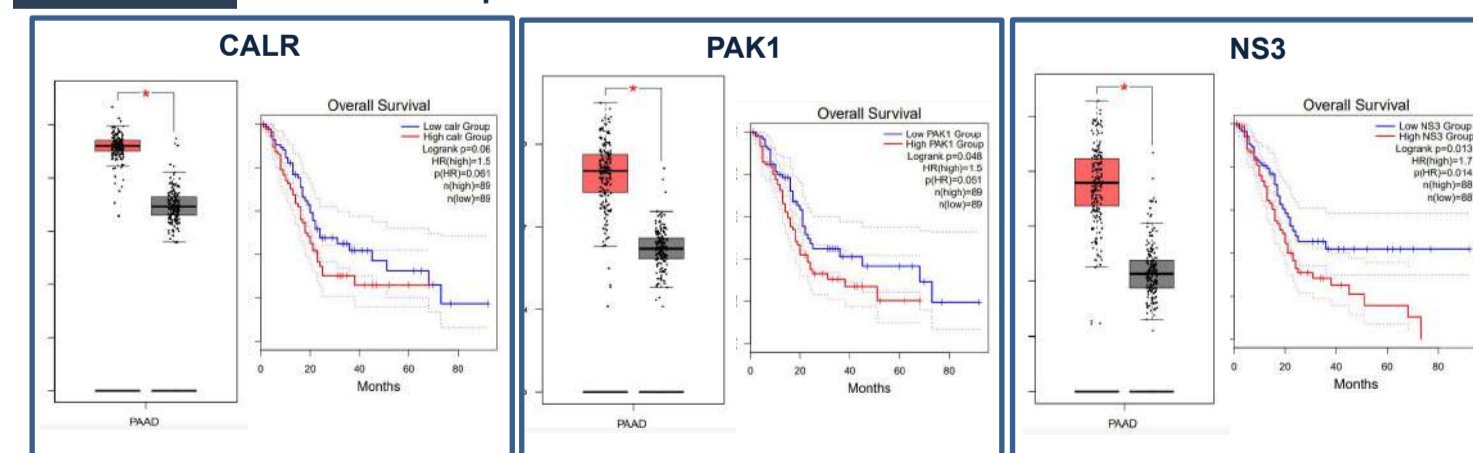


ii. El tratamiento combinado de IVM + GEM redujo la actividad metabólica de las células PANC-1 de adenocarcinoma pancreático humano

RESULTADOS *In silico*

Expresión de blancos moleculares de IVM en ACP

Plataforma de perfilado de expresión génica y análisis interactivo (Bases de datos RNA-seq TCGA/GTex)



Mediante análisis bioinformático de transcriptómica se evidencian distintos blancos putativos de IVM que se sobreexpresan en adenocarcinoma pancreático (barras rosas) en comparación a tejido normal (barras grises) y la sobreexpresión se vincula a una menor supervivencia de los pacientes.

CONCLUSIÓN

Se demostró por primera vez la efectividad de la adición de ivermectina a la terapia con gemcitabina en modelos preclínicos de adenocarcinoma pancreático, proponiendo al compuesto de reposicionamiento como una potencial estrategia de quimiosensibilización en la indicación.