



**TOXICIDAD SELECTIVA "IN VITRO" DE LA TOXINA
T-514 DE LA KARWINSKIA HUMBOLDTIANA**

TESIS

QUE EN OPCION AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA

PRESENTA

M.C.P. ALFREDO PIÑEYRO LOPEZ

MONTERREY, NUEVO LEON

AGOSTO 1990

TD
QP981
.K37
P5
1990
c.1



1080125920

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE MEDICINA**

**TOXICIDAD SELECTIVA *IN VITRO* DE LA TOXINA T-514 DE LA
*KARWINSKIA HUMBOLDTIANA.***

TESIS

**QUE EN OPCION AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA
PRESENTA:**

MCP ALFREDO PIÑEYRO LOPEZ

MONTERREY, NUEVO LEON, AGOSTO DE 1990



UANL
FONDO
TESIS DOCTORADO

EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZO EN EL

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA Y TOXICOLOGIA

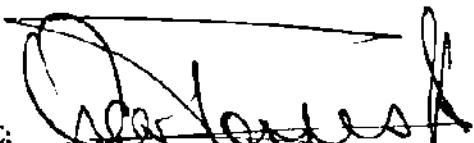
DE LA FACULTAD DE MEDICINA

DE LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

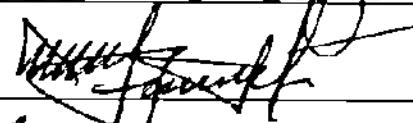
ASESOR

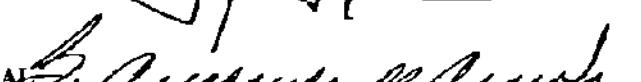
DR. med. OSCAR TORRES ALANIS

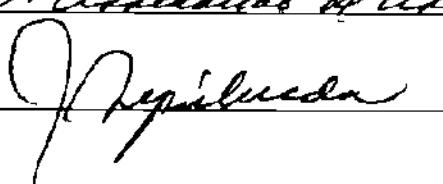
ACEPTADA POR LA SUBDIRECCION DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS DE POSTGRADO
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

PRESIDENTE: 

SECRETARIO: 

PRIMER VOCAL: 

SEGUNDO VOCAL: 

TERCER VOCAL: 

DEDICATORIA

A QUIENES ME PRECEDIERON, PORQUE POR ELLOS SOY.

A QUIENES ME ACOMPAÑAN, PORQUE POR ELLOS ESTOY.

A QUIENES VENDRAN, PORQUE PARA ELLOS FUI.

AGRADECIMIENTOS

DRA. LAURA ELIA MARTINEZ DE VILLARREAL

**POR SU INCANSABLE APOYO Y SU OBSESIVA NECESIDAD DE EXCELENCIA,
SIN LO CUAL ESTA TESIS NO SERIA LO QUE ES**

SR. ROGERIO GONZALEZ ALANIS

**POR SU CREATIVIDAD Y POR SER DEPOSITARIO DEL MAS RARO DE LOS SENTIDOS,
EL SENTIDO COMUN**

DR. med. OSCAR TORRES ALANIS

**POR SU ESPONTANEA, OPORTUNA Y VALIOSA OPINION,
FUNDAMENTO DE LA PRESENTE ASESORIA**

INDICE	PAGINA
INTRODUCCION	1
HIPOTESIS	12
MATERIAL Y METODOS	13
RESULTADOS	25
DISCUSION	96
CONCLUSIONES	99
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	100
CURRICULUM VITAE	106

INDICE DE FIGURAS.

PAGINA

Fig.	Estructura química de la T-496	5
Fig. 2	Estructura química de la T-514	5
Fig. 3	Estructura química del isómero de la T-514	5
Fig. 4	Estructura química de la T-510	6
Fig. 5	Estructura química de la T-544	6
Fig. 6	Estructura química de la T-516	7
Fig. 7	Estructura química de la T-ISOS14	7
Fig. 8'	Células de Chang. Control	28'
Fig. 8 a'	Células de Chang. Vincristina 0.2 mcgr/ml	28'
Fig. 8	Hepatoma PLC/PRF/S. Control	28
Fig. 8 a	Hepatoma PLC/PRF/S. Vincristina 0.2 mcgr/ml	28
Fig. 9'	Células de Chang. Control	29'
Fig. 9 a'	Células de Chang. Vincristina 0.2 mcgr/ml	29'
Fig. 9	Hepatoma Hep 3B. Control	29
Fig. 9a	Hepatoma Hep 3B. Vincristina 0.2 mcgr/ml	29
Fig. 10	Células de Chang. Control	30'
Fig. 10a'	Células de Chang. Vincristina 0.2 mcgr/ml	30'
Fig. 10	Hepatoma Hep G2. Control	30
Fig. 10a	Hepatoma Hep G2. Vincristina 0.2 mcgr/ml	30
Fig. 11'	Células de Pulmón. Control	31'
Fig. 11a'	Células de Pulmón. Vincristina 0.2 mcgr/ml	31'
Fig. 11	Carcinoma broncogénico ChaGeK-1. Control	31
Fig. 11a	Carcinoma broncogénico ChaGok-1. Vincristina 0.2 mcgr/ml	31
Fig. 12	Células de Pulmón. Control	32'
Fig. 12a'	Células de Pulmón. Vincristina 0.2 mcgr/ml	32'
Fig. 12	Adenocarcinoma pulmonar Calu-3. Control	32
Fig. 12a	Adenocarcinoma pulmonar Calu-3. Vincristina 0.2 mcgr/ml	32
Fig. 13	Células de Pulmón. Control	33'
Fig. 13a'	Células de Pulmón. Vincristina 0.2 mcgr/ml	33'

Fig. 13	Cárcinoma pulmonar de células escamosas SK-Mes-1.	
	Control	33
Fig. 13a	Cárcinoma pulmonar de células escamosas SK-Mes-1.	
	Vincristina 0.2 mcgr/ml	33
Fig. 14'	Células de Pulmón. Control	34'
Fig. 14a'	Células de Pulmón. Vincristina 0.2 mcgr/ml	34'
Fig. 14	Cárcinoma pulmonar de células pequeñas NCI-H69.	
	Control	34
Fig. 14a	Cárcinoma pulmonar de células pequeñas NCI H69.	
	Vincristina 0.2 mcgr/ml	34
Fig. 15	Células de Colon. Control	35
Fig. 15a'	Células de Colon. Vincristina 0.2 mcgr/ml	35
Fig. 15	Adenocarcinoma de Colon LoVo. Control	
Fig. 15a	Adenocarcinoma de Colon LoVo.	
	Vincristina 0.2 mcgr/ml	35
Fig. 16'	Células de Chang. Control	36
Fig. 16a'	Células de Chang. 5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml	36'
Fig. 16	Hepatoma PLC/PRF/S. Control	36
Fig. 16a	Hepatoma PLC/PRF/S. 5 Fluoruracilo 100 mcgr/ml	36
Fig. 17	Células de Chang. Control	37
Fig. 17a'	Células de Chang. 5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml	37
Fig. 17	Hepatoma Hep 3B. Control	37
Fig. 17a	Hepatoma Hep 3B. 5 Fluoruracilo 100 mcgr/ml	37
Fig. 18'	Células de Chang. Control	38'
Fig. 18a'	Células de Chang. 5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml	38'
Fig. 18	Hepatoma Hep G2. Control	38
Fig. 18a	Hepatoma Hep G2. 5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml	38
Fig. 19'	Células de Pulmón. Control	39
Fig. 19a'	Células de Pulmón. 5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml	39'
Fig. 19	Cáncer broncogénico ChaGoK-1. Control	39
Fig. 19a	Cáncer broncogénico ChaGoK-1.	
	5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml	39
Fig. 20'	Células de Pulmón. Control	40

Fig. 20a'	Células de Pulmón. 5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml	40
Fig. 20	Adenocarcinoma pulmonar Calu-3. Control	40
Fig. 20a	Adenocarcinoma pulmonar Calu-3. 5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml	40
Fig. 21'	Células de Pulmón. Control	41'
Fig. 21a'	Células de Pulmón. 5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml	41'
Fig. 21	Carcinoma pulmonar de células escamosas SK-Mes-1. Control	41
Fig. 21a	Carcinoma pulmonar de células escamosas SK-Mes-1. 5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml	41
Fig. 22	Células de Pulmón. Control	42'
Fig. 22a'	Células de Pulmón. 5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml	42'
Fig. 22	Carcinoma pulmonar de células pequeñas NCI-H69. Control	42
Fig. 22a	Carcinoma pulmonar de células pequeñas NCI-H69. 5 Fluoruracilo 100 mcgr/ml	42
Fig. 23'	Células de Colon. Control	43'
Fig. 23a'	Células de Colon. 5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml	43'
Fig. 23	Adenocarcinoma de Colon LoVo. Control	43
Fig. 23a	Adenocarcinoma de Colon LoVo. 5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml	43
Fig. 24'	Células de Chang. Control	44'
Fig. 24a'	Células de Chang. Doxorubicina 1.6 mcgr/ml	44'
Fig. 24	Hepatoma PLC/PRF/5. Control	44
Fig. 24a	Hepatoma PLC/PRF/5. Doxorubicina 1.6 mcgr/ml	44
Fig. 25	Células de Chang. Control	45'
Fig. 25a'	Células de Chang. Doxorubicina 1.6 mcgr/ml	45'
Fig. 25	Hepatoma Hep 3B. Control	45
Fig. 25a	Hepatoma Hep 3B. Doxorubicina 1.6 mcgr/ml	45
Fig. 26'	Células de Chang. Control	46'
Fig. 26a'	Células de Chang. Doxorubicina 1.6 mcgr/ml	46'
Fig. 26	Hepatoma Hep G2. Control	46
Fig. 26a	Hepatoma Hep G2. Doxorubicina 1.6 mcgr/ml	46

Fig. 27'	Células de Pulmón. Control	47
Fig. 27a'	Células de Pulmón. Doxorrubicina 1.6 mcgr/ml	47
Fig. 27	Carcinoma broncogénico ChaGoK-1. Control	47
Fig. 27a	Carcinoma broncogénico ChaGoK-1. Doxorrubicina 1.6 mcgr/ml	47
Fig. 28'	Células de Pulmón. Control	48
Fig. 28a'	Células de Pulmón. Doxorrubicina 1.6 mcgr/ml	48
Fig. 28	Adenocarcinoma pulmonar Calu-3. Control	48
Fig. 28a	Adenocarcinoma pulmonar Calu-3. Doxorrubicina 1.6 mcgr/ml	48
Fig. 29'	Células de Pulmón. Control	49
Fig. 29a'	Células de Pulmón. Doxorrubicina 1.6 mcgr/ml	49
Fig. 29	Carcinoma pulmonar de células escamosas SK-Mes-1. Control.	49
Fig. 29a	Carcinoma pulmonar de células escamosas SK-Mes-1. Doxorrubicina 1.6 mcgr/ml	49
Fig. 30'	Células de Pulmón. Control	50
Fig. 30a'	Células de Pulmón. Doxorrubicina 1.6 mcgr/ml	50
Fig. 30	Carcinoma pulmonar de células pequeñas NCI-H69. Control.	50
Fig. 30a	Carcinoma pulmonar de células pequeñas NCI-H69. Doxorrubicina 1.6 mcgr/ml	50
Fig. 31'	Células de Colon. Control	51
Fig. 31a'	Células de Colon. Doxorrubicina 1.6 mcgr/ml	51
Fig. 31	Adenocarcinoma de Colon LoVo. Control	51
Fig. 31a	Adenocarcinoma de Colon LoVo. Doxorrubicina 1.6 mcgr/ml	51
Fig. 32'	Células de Chang. Control	52
Fig. 32a'	Células de Chang. Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml	52
Fig. 32	Hepatoma PLC/PRF/5. Control	52
Fig. 32a	Hepatoma PLC/PRF/5. Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml	52
Fig. 33'	Células de Chang. Control	53
Fig. 33a'	Células de Chang. Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml	53

Fig. 33	Hepatoma Hep 3B. Control	53
Fig. 33a	Hepatoma Hep 3B. Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml	53
Fig. 34'	Células de Chang. Control	54'
Fig. 34a'	Células de Chang. Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml	54'
Fig. 34	Hepatoma Hep G2. Control	54
Fig. 34a	Hepatoma Hep G2. Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml	54
Fig. 35'	Células de Pulmón. Control	55'
Fig. 35a'	Células de Pulmón. Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml	55'
Fig. 35	Carcinoma broncogénico ChaGoK-1. Control	55
Fig. 35a	Carcinoma broncogénico ChaGo-1. Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml	55
Fig. 36'	Células de Pulmón. Control	56'
Fig. 36a'	Células de Pulmón. Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml	56'
Fig. 36	Adenocarcinoma pulmonar Calu-3. Control	56
Fig. 36a	Adenocarcinoma pulmonar Calu-3. Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml	56
Fig. 37'	Células de Pulmón. Control	57'
Fig. 37a'	Células de Pulmón. Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml	57'
Fig. 37	Carcinoma pulmonar de células escamosas SK-Mes 1. Control	57
Fig. 37a	Carcinoma pulmonar de células escamosas SK-Mes 1. Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml	57
Fig. 38'	Células de Pulmón. Control	58'
Fig. 38a'	Células de Pulmón. Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml	58'
Fig. 38	Carcinoma pulmonar de células pequeñas NCI-H69. Control	58
Fig. 38a	Carcinoma pulmonar de células pequeñas NCI-H69. Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml	58
Fig. 39'	Células de Colon. Control	59'
Fig. 39a'	Células de Colon. Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml	59'
Fig. 39	Adenocarcinoma de Colon LoVo. Control	59
Fig. 39a	Adenocarcinoma de Colon. Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml	59

Fig. 40'	Células de Chang. Control	60'
Fig. 40a'	Células de Chang. Mitomicina 2 mcgr/ml	60'
Fig. 40	Hepatoma PLC/PRF/5. Control	60
Fig. 40a	Hepatoma PLC/PRF/5. Mitomicina 2 mcgr/ml	60
Fig. 41'	Células de Chang. Control	61'
Fig. 41a'	Células de Chang. Mitomicina 2 mcgr/ml	61'
Fig. 41	Hepatoma Hep 3B. Control	61
Fig. 41a	Hepatoma Hep 3B. Mitomicina 2 mcgr/ml	61
Fig. 42'	Células de Chang. Control	62'
Fig. 42a'	Células de Chang. Mitomicina 2 mcgr/ml	62'
Fig. 42	Hepatoma Hep G2. Control	62
Fig. 42a	Hepatoma Hep G2. Mitomicina 2 mcgr/ml	62
Fig. 43'	Células de Pulmón. Control	63'
Fig. 43a'	Células de Pulmón. Mitomicina 2 mcgr/ml	63'
Fig. 43	Carcinoma broncogénico ChaGoK-1. Control	63
Fig. 43a	Carcinoma broncogénico ChaGo-1. Mitomicina 2 mcgr/ml	63
Fig. 44'	Células de Pulmón. Control	64'
Fig. 44a'	Células de Pulmón. Mitomicina 2 mcgr/ml	64
Fig. 44	Adenocarcinoma pulmonar Calu-3. Control	64
Fig. 44a	Adenocarcinoma pulmonar Calu-3. Mitomicina 2 mcgr/ml	64
Fig. 45'	Células de Pulmón. Control	65
Fig. 45a'	Células de Pulmón. Mitomicina 2 mcgr/ml	65'
Fig. 45	Carcinoma pulmonar de células escamosas SK-Mes-1. Control	65
Fig. 45a	Carcinoma pulmonar de células escamosas SK-Mes-1. Mitomicina 2 mcgr/ml	65
Fig. 46'	Células de Pulmón. Control	66'
Fig. 46a'	Células de Pulmón. Mitomicina 2 mcgr/ml	66
Fig. 46	Carcinoma pulmonar de células pequeñas NCI-H69. Control	66

Fig. 46a	Carcinoma pulmonar de células pequeñas NCI-H69.	
	Mitomicina 2 mcgr/ml	66
Fig. 47'	Células de Colon. Control	67
Fig. 47a'	Células de Colon. Mitomicina 2 mcgr/ml	67
Fig. 47	Adenocarcinoma de Colon LoVo. Control	67
Fig. 47a	Adenocarcinoma de Colon LoVo.	
	Mitomicina 2 mcgr/ml	67
Fig. 48'	Células de Chang. Control	68'
Fig. 48a'	Células de Chang. T-514 80 mcgr/ml	68'
Fig. 48	Hepatoma PLC/PRF/5. Control	68
Fig. 48a	Hepatoma PLC/PRF/5. T-514 5mcgr/ml	68
Fig. 49'	Células de Chang. Control	69'
Fig. 49a'	Células de Chang. T 514 80 mcgr/ml	69'
Fig. 49	Hepatoma Hep 3B. Control	69
Fig. 49a	Hepatoma Hep 3B. T 514 5 mcgr/ml	69
Fig. 50'	Células de Chang. Control	70'
Fig. 50a'	Células de Chang. T 514 80 mcgr/ml	70'
Fig. 50	Hepatoma Hep G2. Control	70
Fig. 50a	Hepatoma Hep G2. T-514 5 mcgr/ml	70
Fig. 51'	Células de Pulmón. Control	71'
Fig. 51a'	Células de Pulmón. T-514 80 mcgr/ml	71'
Fig. 51	Carcinoma broncogénico ChaGoK-1. Control	71
Fig. 51a	Carcinoma broncogénico ChaGoK-1. T-514 20 mcgr/ml	71
Fig. 52'	Células de Pulmón. Control	72'
Fig. 52a'	Células de Pulmón. T-514 80 mcgr/ml	72'
Fig. 52	Adenocarcinoma pulmonar Calu-3. Control	72
Fig. 52a	Adenocarcinoma pulmonar Calu-3. T-514 20 mcgr/ml	72
Fig. 53'	Células de Pulmón. Control	73'
Fig. 53a	Células de Pulmón. T-514 80 mcgr/ml	73'
Fig. 53	Carcinoma pulmonar de células escamosas SK-Mes-1.	
	Control	73
Fig. 53a	Carcinoma pulmonar de células escamosas SK Mes-1.	
	T-514 20 mcgr/ml	73

Fig. 54'	Células de Pulmón. Control	74'
Fig. 54a'	Células de Pulmón. T-514 80 mcgr/ml	74'
Fig. 54	Cáncer pulmonar de células pequeñas NCI-H69. Control	74
Fig. 54a	Cáncer pulmonar de células pequeñas NCI-H69. T-514 20 mcgr/ml	74
Fig. 55'	Células de Colon. Control	75
Fig. 55a'	Células de Colon. T-514 80 mcgr/ml	75'
Fig. 55	Adenocarcinoma de Colon LoVo. Control	75
Fig. 55a	Adenocarcinoma de Colon LoVo. T-514 5 mcgr/ml	75

INDICE DE GRAFICAS	PAGINA
Gráfica 1 Espectro Infrarrojo de la T-514	8
Gráfica 2 Espectro Ultravioleta de la T-514	9
Gráfica 3 Curva de Distribución Normal	17
Gráfica 4 Representación de la gráfica No. 3 en intervalos de frecuencia	17
Gráfica 5 Acúmulo de frecuencias de una curva de distribución normal	18
Gráfica 6 Obtención de una curva sigmoidal a partir de una curva de distribución normal	18
Gráfica 7 Transformación de la curva de frecuencias No. 8 en una curva de intensidad	19
Gráfica 8 Curva de frecuencias	19
Gráfica 9 Transformación de la curva de frecuencias No. 10 en una curva de intensidad	20
Gráfica 10 Curva de frecuencias	20
Gráfica 11 Curva de expresión sigmoidal correspondiente a la gráfica 13	21
Gráfica 12 Curva de expresión sigmoidal correspondiente a la gráfica 14	21
Gráfica 13 Índice Terapéutico "Clásico"	22
Gráfica 14 Índice Terapéutico "Modificado"	22
Gráfica 15 Índice Terapéutico "Clásico"	23
Gráfica 16 Índice Terapéutico "Modificado"	23
Gráfica 17 Curvas de distribución de la mortalidad en las células de Hígado de origen normal y neoplásico expuestas a Vincristina	76
Gráfica 18 Curvas de distribución de la mortalidad en las células de Pulmón de origen normal y neoplásico expuestas a Vincristina	77
Gráfica 19 Curvas de distribución de la mortalidad en las células de Colon de origen normal y neoplásico expuestas a Vincristina	78
Gráfica 20 Curvas de distribución de la mortalidad en las células de Hígado de origen normal y neoplásico expuestas a 5-Fluoruracilo	79
Gráfica 21 Curvas de distribución de la mortalidad en las células de Pulmón de origen normal y neoplásico expuestas a 5-Fluoruracilo	80
Gráfica 22 Curvas de distribución de la mortalidad en las células de Colon de origen normal y neoplásico expuestas a 5-Fluoruracilo	81

Gráfica 23	Curvas de distribución de la mortalidad en las células de Hígado de origen normal y neoplásico expuestas a Doxorrubicina	82
Gráfica 24	Curvas de distribución de la mortalidad en las células de Pulmón de origen normal y neoplásico expuestas a Doxorrubicina	83
Gráfica 25	Curvas de distribución de la mortalidad en las células de Colon de origen normal y neoplásico expuestas a Doxorrubicina	84
Gráfica 26	Curvas de distribución de la mortalidad en las células de Hígado de origen normal y neoplásico expuestas a Epidoxorrubicina	85
Gráfica 27	Curvas de distribución de la mortalidad en las células de Pulmón de origen normal y neoplásico expuestas a Epidoxorrubicina	86
Gráfica 28	Curvas de distribución de la mortalidad en las células de Colon de origen normal y neoplásico expuestas a Epidoxorrubicina	87
Gráfica 29	Curvas de distribución de la mortalidad en las células de Hígado de origen normal y neoplásico expuestas a Mitomicina	88
Gráfica 30	Curvas de distribución de la mortalidad en las células de Pulmón de origen normal y neoplásico expuestas a Mitomicina	89
Gráfica 31	Curvas de distribución de la mortalidad en las células de Colon de origen normal y neoplásico expuestas a Mitomicina	90
Gráfica 32	Curvas de distribución de la mortalidad en las células de Hígado de origen normal y neoplásico expuestas a T-S14	91
Gráfica 33	Curvas de distribución de la mortalidad en las células de Pulmón de origen normal y neoplásico expuestas a T-S14	92
Gráfica 34	Curvas de distribución de la mortalidad en las células de Colon de origen normal y neoplásico expuestas a T-S14	93

INDICE DE TABLAS	PAGINA
TABLA 1 Señales de ^1H -RMN de la T-514 y la T-514'	10
TABLA 2 Señales de ^{13}C -RMN de la T-514 y la T-514'	11
TABLA 3 Concentraciones utilizadas para las diversas substancias investigadas como citotóxicas	16
TABLA 4 Concentraciones citotóxicas máximas y mínimas	26
TABLA 5 Indice Terapéutico "Clásico"	94
TABLA 6 Indice Terapéutico "Modificado"	95