



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

**T E S I S**

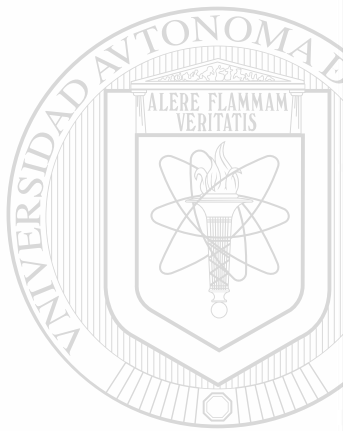
**QUE EN OPCION AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA**

**PRESENTA**

**M.C.P. ALFREDO PIÑEYRO LOPEZ**

**MONTERREY, NUEVO LEON**

**AGOSTO 1990**



UNIVERSIDAD

DIRECCIÓN

NL

UNIVERSIDAD DE NUEVO LEÓN

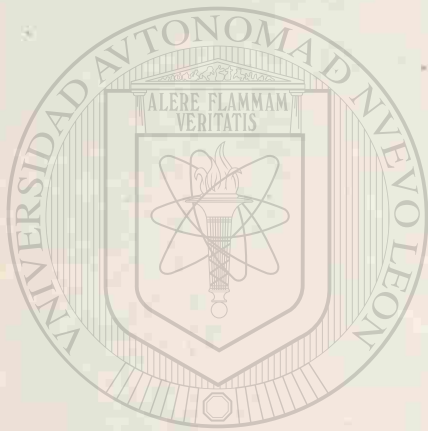
®

BIBLIOTECAS

TD  
QP981  
.K37  
P5  
1990  
c.1



1080125920



# UANL

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON  
FACULTAD DE MEDICINA



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

UANL  
TESIS

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

QUE EN OPCION AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA

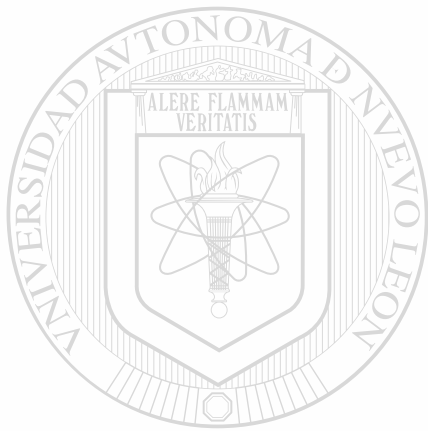
PRESENTA:

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



**MCP ALFREDO PIÑEYRO LOPEZ**

**MONTERREY, NUEVO LEON, AGOSTO DE 1990**



# UANL

---

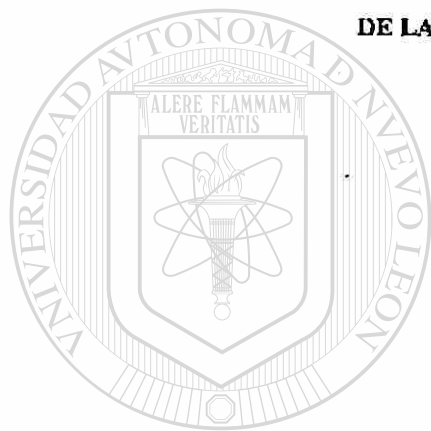
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



**EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZO EN EL**  
**DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA Y TOXICOLOGIA**  
**DE LA FACULTAD DE MEDICINA**  
**DE LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**



**UANL**

---

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**



**DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS**

**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:

[Handwritten Signature]

SECRETARIO:

[Handwritten Signature]

PRIMER VOCAL:

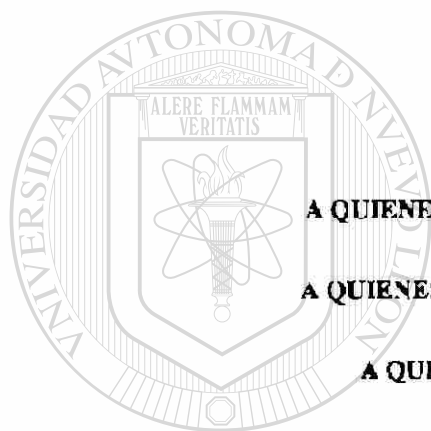
[Handwritten Signature]

SEGUNDO VOCAL:

[Handwritten Signature]

TERCER VOCAL:

[Handwritten Signature]



## DEDICATORIA

**A QUIENES ME PRECEDIERON, PORQUE POR ELLOS SOY.**

**A QUIENES ME ACOMPAÑAN, PORQUE POR ELLOS ESTOY.**

**A QUIENES VENDRAN, PORQUE PARA ELLOS FUI.**

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS





**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**

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEÓN**



**DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS**

**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



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



## INDICE DE FIGURAS.

## PAGINA

Fig. 1	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-ISO514	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/5. Control	28
Fig. 8 a	Hepatoma PLC/PRF/5. 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 ChaGoK-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'

## VIII

Fig. 13	Carcinoma pulmonar de células escamosas SK-Mes-1. Control	33
Fig. 13a	Carcinoma 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	Carcinoma pulmonar de células pequeñas NCI-H69. Control	34
Fig. 14a	Carcinoma 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	35
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/5. Control	36
Fig. 16a	Hepatoma PLC/PRF/5. 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	Carcinoma broncogénico ChaGoK-1. Control	39
Fig. 19a	Carcinoma 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. Doxorubicina 1.6 mcgr/ml	47'
Fig. 27	Carcinoma broncogénico ChaGoK-1. Control	47
Fig. 27a	Carcinoma broncogénico ChaGoK-1. Doxorubicina 1.6 mcgr/ml	47
Fig. 28'	Células de Pulmón. Control	48'
Fig. 28a'	Células de Pulmón. Doxorubicina 1.6 mcgr/ml	48'
Fig. 28	Adenocarcinoma pulmonar Calu-3. Control	48
Fig. 28a	Adenocarcinoma pulmonar Calu-3. Doxorubicina 1.6 mcgr/ml	48
Fig. 29'	Células de Pulmón. Control	49'
Fig. 29a'	Células de Pulmón. Doxorubicina 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. Doxorubicina 1.6 mcgr/ml	49
Fig. 30'	Células de Pulmón. Control	50'
Fig. 30a'	Células de Pulmón. Doxorubicina 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. Doxorubicina 1.6 mcgr/ml	50
Fig. 31'	Células de Colon. Control	51'
Fig. 31a'	Células de Colon. Doxorubicina 1.6 mcgr/ml	51'
Fig. 31	Adenocarcinoma de Colon LoVo. Control	51
Fig. 31a	Adenocarcinoma de Colon LoVo. Doxorubicina 1.6 mcgr/ml	51
Fig. 32'	Células de Chang. Control	52'
Fig. 32a'	Células de Chang. Epidoxorubicina 0.8 mcgr/ml	52'
Fig. 32	Hepatoma PLC/PRF/5. Control	52
Fig. 32a	Hepatoma PLC/PRF/5. Epidoxorubicina 0.8 mcgr/ml	52
Fig. 33'	Células de Chang. Control	53'
Fig. 33a'	Células de Chang. Epidoxorubicina 0.8 mcgr/ml	53'

## XI

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

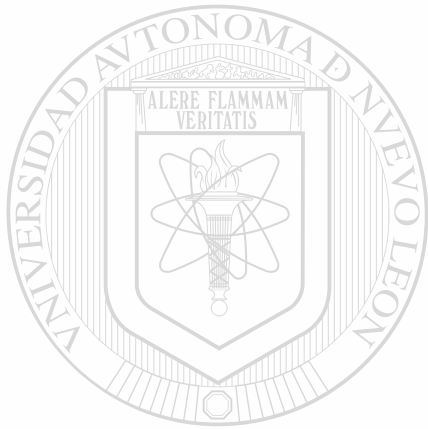
Fig. 40'	Células de Chang. Control	60'
Fig. 40a'	Células de Chang. Mitomicina 2 mcgr/ml	60'
Fig. 40	Hepatoma PLC/PRF/5. Control	60
Fig. 40a	Hepatoma PLC/PRF/5. Mitomicina 2 mcgr/ml	60
Fig. 41'	Células de Chang. Control	61'
Fig. 41a'	Células de Chang. Mitomicina 2 mcgr/ml	61'
Fig. 41	Hepatoma Hep 3B. 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-H169. Control	66



### XIII

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	Carcinoma pulmonar de células pequeñas NCI-H69. Control	74
Fig. 54a	Carcinoma 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



# UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## INDICE DE GRAFICAS

## PAGINA

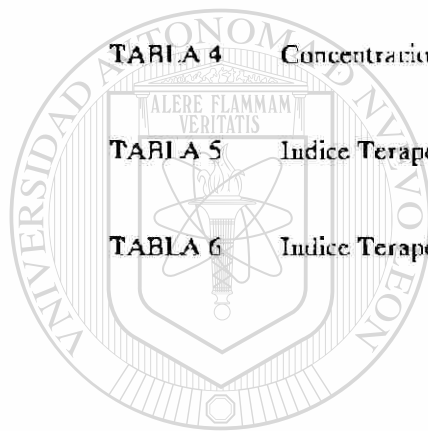
Gráfica 1	Espectro Infrarrojo de la T-514	8
Gráfica 2	Espectro Ultravioleta de la T-514	9
Gráfica 3	Curva de Distribución Normal	17
Gráfica 4	Representación de la gráfica No. 3 en intervalos de frecuencia	17
Gráfica 5	Acúmulo de frecuencias de una curva de distribución normal	18
Gráfica 6	Obtención de una curva sigmoide 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 sigmoide correspondiente a la gráfica 13	21
Gráfica 12	Curva de expresión sigmoide 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 Doxorubicina	82
Gráfica 24	Curvas de distribución de la mortalidad en las células de Pulmón de origen normal y neoplásico expuestas a Doxorubicina	83
Gráfica 25	Curvas de distribución de la mortalidad en las células de Colon de origen normal y neoplásico expuestas a Doxorubicina	84
Gráfica 26	Curvas de distribución de la mortalidad en las células de Hígado de origen normal y neoplásico expuestas a Epidoxorubicina	85
Gráfica 27	Curvas de distribución de la mortalidad en las células de Pulmón de origen normal y neoplásico expuestas a Epidoxorubicina	86
Gráfica 28	Curvas de distribución de la mortalidad en las células de Colon de origen normal y neoplásico expuestas a Epidoxorubicina	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-514	91
Gráfica 33	Curvas de distribución de la mortalidad en las células de Pulmón de origen normal y neoplásico expuestas a T-514	92
Gráfica 34	Curvas de distribución de la mortalidad en las células de Colon de origen normal y neoplásico expuestas a T-514	93 <sup>®</sup>

## INDICE DE TABLAS

## PAGINA

TABLA 1	Señales de $^1\text{H}$ -RMN de la T-514 y la T-514'	10
TABLA 2	Señales de $^{13}\text{C}$ -RMN de la T-514 y la T-514'	11
TABLA 3	Concentraciones utilizadas para las diversas sustancias investigadas como citotóxicas	16
TABLA 4	Concentraciones citotóxicas máximas y mínimas	26
TABLA 5	Índice Terapéutico "Clásico"	94
TABLA 6	Índice Terapéutico "Modificado"	95



# UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## INTRODUCCION.

La *Karwinskia humboldtiana* es una planta de la familia de las *Rhamnaceas*, distribuida prácticamente en todo el territorio mexicano, en el Suroeste de los Estados Unidos de Norteamérica y en parte de Centro América. Fue descrita por primera vez en el siglo XVIII por el sacerdote jesuita Francisco Javier Clavijero en su libro "Historia de la Antigua o Baja California"<sup>1</sup>.

Por ser la sintomatología muy evidente, se ha relacionado desde antaño a la *Karwinskia humboldtiana* con un síndrome paralítico parecido al de Guillain-Barré, a la poliomielitis, y a otras polineuropatías periféricas<sup>1,2,3,4,5,6,7,8</sup>; de tal manera ha sido estrecha esta relación, que uno de sus nombres vulgares es el de "Tullidora". Sin embargo, la ingestión de grandes cantidades del fruto de la planta ha dado lugar a intoxicaciones de evolución mortal dentro de las primeras 72 horas, sin que hubiesen aparecido manifestaciones neurológicas. Estos cuadros tóxicos no tuvieron explicación sobre la causa de la muerte.

Al margen de la patología humana, se han reportado en cabras y ovejas<sup>9,10,11</sup> lesiones extraneuronales consistentes en edema agudo de pulmón, necrosis de músculo esquelético y cardíaco, y daño hepático seguido de degeneración grasa. Estas observaciones plantearon la duda de que hubiera otros órganos blanco para la acción tóxica de esta planta.

En 1975 Dreyer y cols.<sup>12</sup> aislaron del endocarpio de la *Karwinskia humboldtiana*, sitio ya sugerido por Clavijero desde mediados del siglo XVIII<sup>1</sup>, cuatro sustancias que fueron identificadas como antracenosas diméricas, y de manera simple, se les llamó en función de su peso molecular: T-496, T-514, T-516, y T-544. Posteriormente Waksman y cols.<sup>13,14</sup> han aislado un isómero de la T-514 a partir de la *Karwinskia parvifolia* y otro (T-ISO514) a partir de la *Karwinskia humboldtiana*. Mas recientemente, aislaron a partir de la *Karwinskia affin humboldtiana*, otro compuesto al que llamaron T-510.

Los nombres de las antracenonas díméricas y sus estructuras químicas se exponen a continuación:

1. 3,4-DIHIDRO-3,3'-DIMETIL-1',3,8,8',9-PENTAHIDROXI-(7,10')-BIANTRACENO-1,9'-(2H)-DIONA (T-496), aislada por primera vez de la *K. humboldtiana*<sup>12</sup>.
2. 3,3'-DIMETIL-3,3',8,8',9,9'-HEXAHIDROXI-3,3',4,4'-TETRAHIDRO-(7,10')-BIANTRACENO-1,1'-(2H,2H')-DIONA (T-514), aislada por primera vez de la *K. humboldtiana*<sup>12</sup>.
3. 7-(2'-ACETO-6',8'-DIMETOXI-3'-METIL-1'-HIDROXINAFT-4'-IL)-3,4-DIHIDRO-3-METIL-3,8,9-TRIHIDROXI-1-(2H)-ANTRACENONA (T-516), aislada por primera vez de la *K. humboldtiana*<sup>12</sup>.
4. 7-[3',4']-DIHIDRO-7,9'-DIMETOXI-1',3'-DIMETIL-10'-HIDROXI-1'-H-NAFTO-(2',3'-C)-PIRAN-5'-IL]-3,4-DIHIDRO-3,-METIL-3,8,9-TRIHIDROXI-1-(2H)-ANTRACENONA ( T-544 ), aislada por primera vez de la *K. humboldtiana*<sup>12</sup>.
5. 3,3'-DIMETIL-3,3',8,8',9,9'-HEXAHIDROXI-3,3',4,4'-TETRAHIDRO-(7,10')-BIANTRACENO-1,1'-(2H,2H')-DIONA (T-514), aislada por primera vez de la *K. parvifolia*<sup>13</sup>.
6. 3,3'-DIMETIL-3,3',8,8',9,9'-HEXAHIDROXI-3,3',4,4'TETRAHIDRO-(7,7')-BIANTRACENO-1,1'-(2H,2'H)-DIONA (T-ISO514), aislada por primera vez de la *K. humboldtiana*<sup>14</sup>.
7. 3,3'-DIMETIL-1,8,3',8',9'-PENTAHIDROXI-7,10'-BIANTRACENO-9,10,1'-(2'H)-TRIONA (T-510 o Anhidro 514-9,10-quinona), aislada por primera vez de la *K. affinis humboldtiana*<sup>14</sup>.

Nota: Los compuestos 2 y 5 tienen la misma estructura planar, difiriendo en la configuración de C<sub>3</sub> y/o C<sub>3</sub>'.

Bermúdez y cols. han confirmado posteriormente la presencia de daño hepatopulmonar grave en distintas especies animales<sup>15,16</sup>, tanto con el fruto completo como con las toxinas T-514 y T-544, y también han encontrado manifestaciones tóxicas en músculo estriado y músculo cardíaco. Aún más, la T-514 se encontró notoriamente tóxica para hígado, pulmón y riñón, con alteraciones

caracterizadas por necrosis centrolobulillar y esteatosis hepática, lesión en los capilares pulmonares y degeneración turbia en el riñón; sin que hubiera manifestaciones de daño neurológico ni en el aparato digestivo, v.gr. colon. Por otra parte la T-544 mostró la clásica polineuropatía periférica además del ya mencionado daño hepatorenal.

La selectividad de la T-514 para el hígado y el pulmón sin daño neurológico periférico (recientemente Bermúdez y cols. han encontrado lesión astrocitaria en *Macacus fascicularis* -comunicación personal-); llevaron a dichos autores a la determinación de la  $DL_{50\%}$  en distintas especies de animales, además de otras pruebas de toxicidad aguda. La curva de la distribución de la letalidad siempre mostró una forma particularmente empinada, que habla de una variación biológica estrecha. A continuación se presenta la Dosis Letal Media para cada una de las distintas especies de animales:

Ratón	$6.52 \pm 0.86$ mg/Kg
Rata	$17.27 \pm 2.16$ mg/Kg
Hamster	$8.94 \pm 1.30$ mg/Kg
Cobayo	$9.28 \pm 1.02$ mg/Kg
Macaco	$5.82 \pm 0.82$ mg/Kg

Nota: todas estas cifras de letalidad fueron obtenidas por vía intraperitoneal.

La forma particularmente "empinada" que he mencionado de la curva de letalidad, nos hizo pensar que si hubiera toxicidad selectiva de la T-514 entre células de origen benigno y células neoplásicas malignas, por pequeña que fuera, podría tener un potencial uso terapéutico. Esto nos llevó a estudiar *in vitro* los efectos citotóxicos de la T-514 en células humanas de origen hepático y pulmonar, tanto benignas como procedentes de neoplasias malignas, y a comparar la respuesta a la T-514 con agentes citotóxicos conocidos. Adicionalmente se hizo lo mismo con células benignas y malignas de colon.

Existe una abundante información sobre la correlación entre los efectos cualitativos y cuantitativos de la citotoxicidad *in vitro* e *in vivo*<sup>17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30</sup>, utilizándose para rastreo preclínico de nuevos agentes antineoplásicos y para determinar "oncogramas *ad hoc*" a los pacientes. La interpretación de los resultados habitualmente debe de hacerse con cuidado, sin considerarlos como definitivos, hasta no hacer una correlación con otros modelos experimentales,



y aun así, la Fase de Farmacología Clínica I para establecer las dosis terapéuticas, es una etapa en la investigación farmacológica que no puede evadirse. Sin embargo, la investigación con modelos *in vitro* tiene las siguientes ventajas: bajo costo y corto tiempo para obtener resultados.

La Quimioterapia en general y en particular la de las neoplasias, se concibe conceptualmente como "Toxicidad Selectiva" (alto daño para un tipo de células y bajo o ninguno para otras). Este concepto fue planteado por Paul Ehrlich<sup>31,32</sup> y rara vez se alcanza plenamente en la Quimioterapia de las neoplasias, ya que la semejanza entre las células de origen benigno y maligno es muy estrecha. Por esta razón muchos autores utilizan solamente células de origen maligno<sup>17,18,21,22,33</sup>, siempre y cuando el efecto citotóxico de la sustancia dada se alcance a concentraciones menores de 10 mcgr/ml. Sin embargo, también un número grande de autores utilizan el criterio de comparar los efectos de las sustancias potencialmente citotóxicas sobre células de ambos orígenes, de tal manera que hablan de citotoxicidad selectiva *in vitro*<sup>34,35,36</sup>.

Con el fin de definir con mayor precisión la identidad de la T-514, me permito añadir a este capítulo las siguientes características fisicoquímicas obtenidas de Martínez Villarreal<sup>37</sup>:

Punto de fusión	130° C
Solubilidad en agua	0.01 mg/ml
Solubilidad en cloroformo	20.00 mg/ml
Solubilidad en dimetilsulfóxido	50.00 mg/ml
Coefficiente de partición grasa/agua	8.20
pKa	7.26

## DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

Los espectros de Infrarrojo y Ultravioleta que se aprecian en las páginas 8 y 9, así como las señales de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C en la páginas 10 y 11 fueron obtenidos por cortesía de la Dra. Nuemí Waksman.

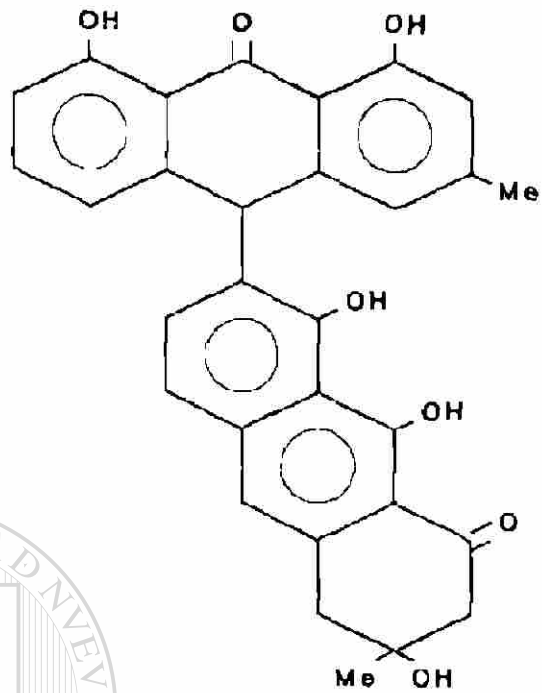


Fig. 1 (T-498)

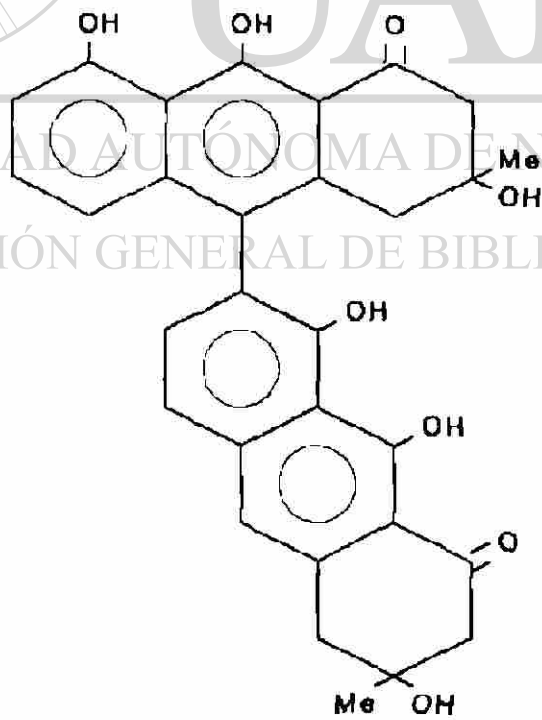
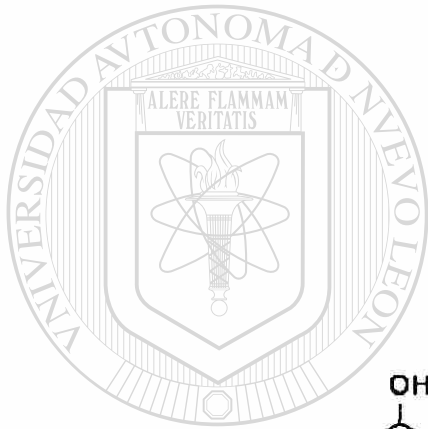


Fig. 2,3 (T-514)



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

®

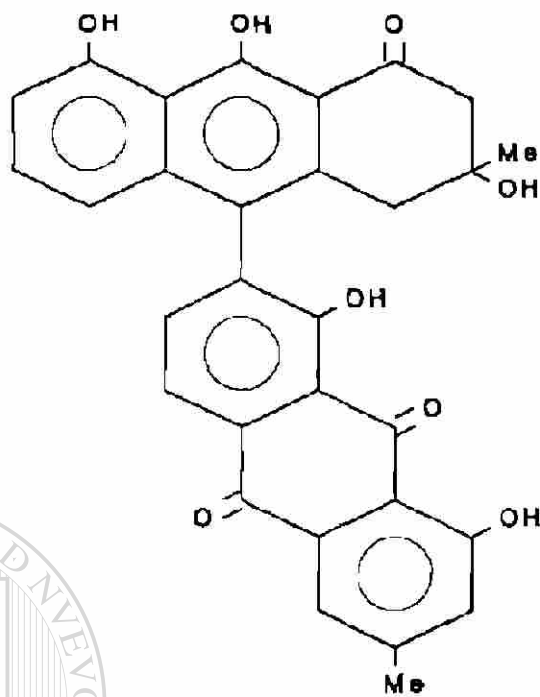


Fig. 4 (T-510)

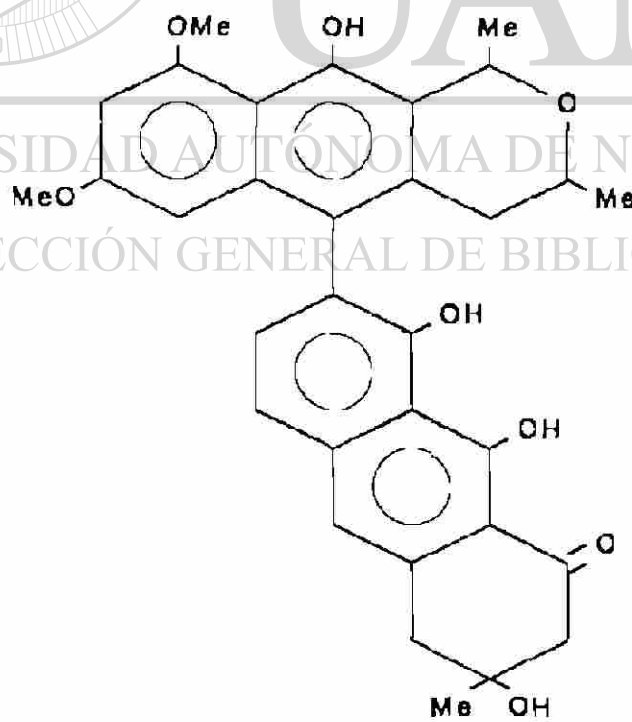


Fig. 5 (T-544)

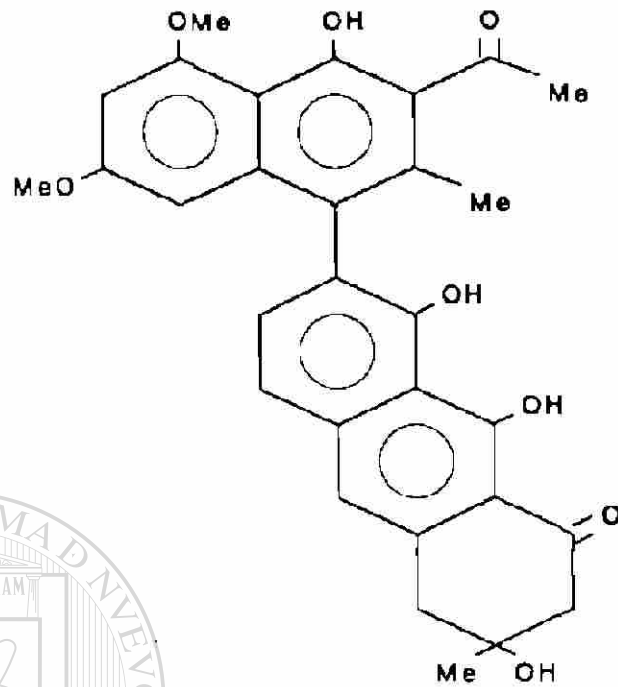
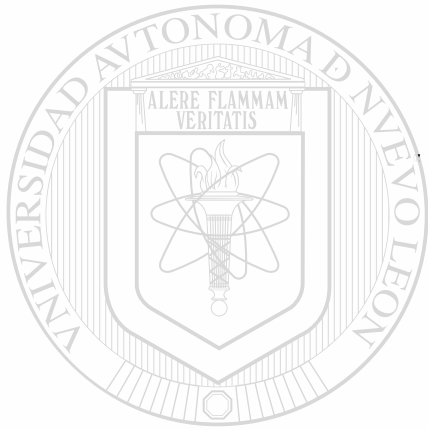


Fig. 6 (T-516)



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

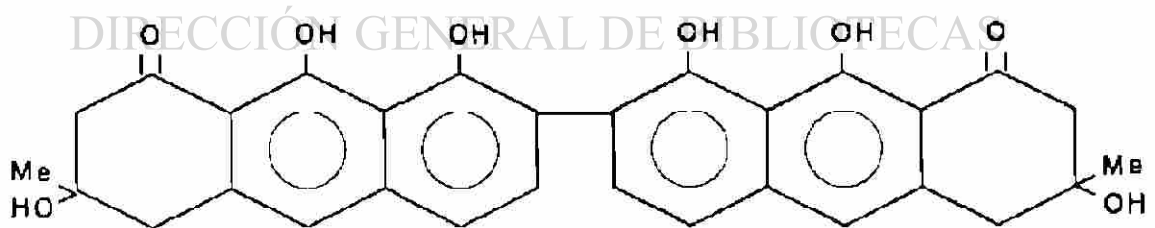
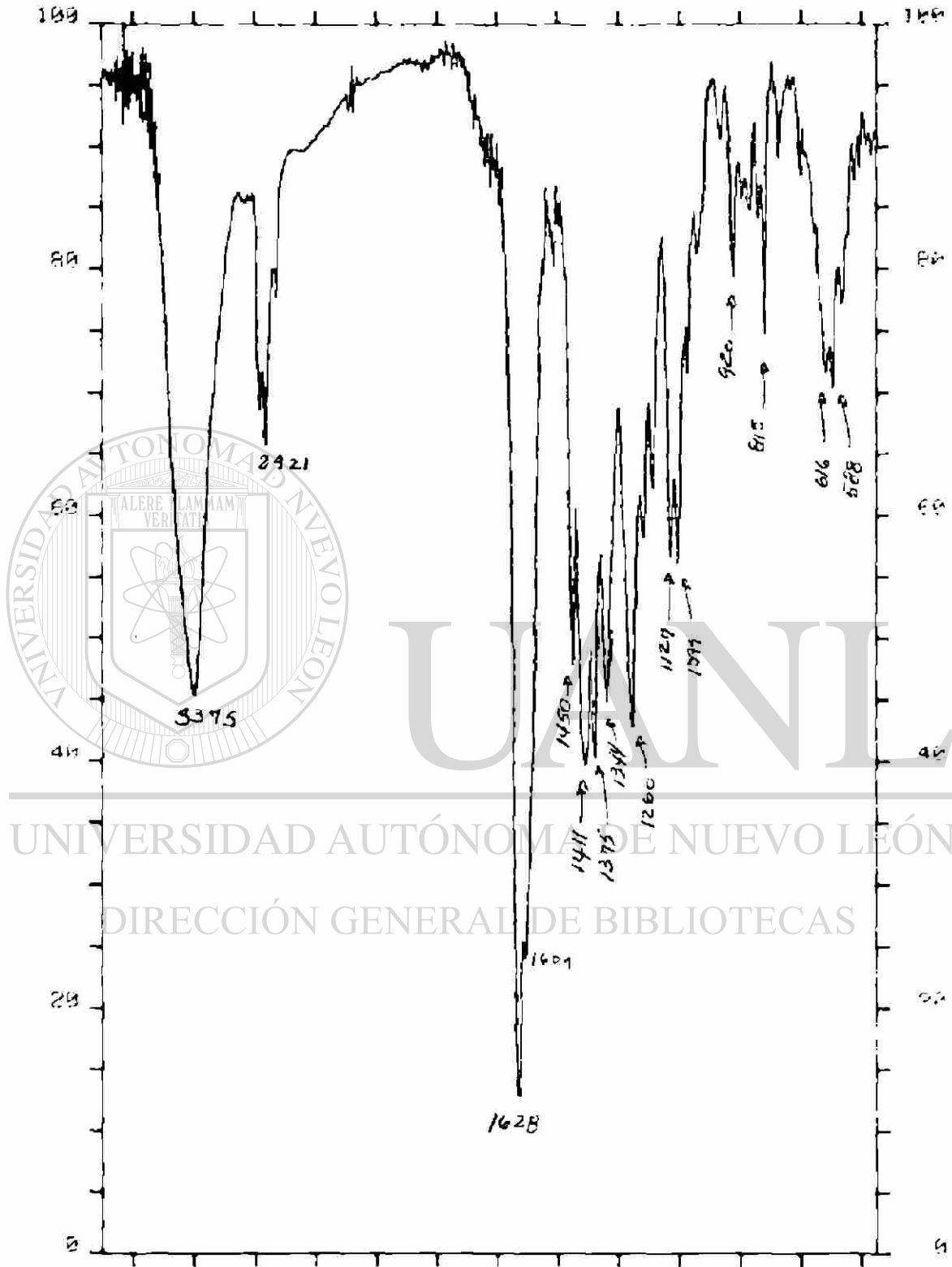
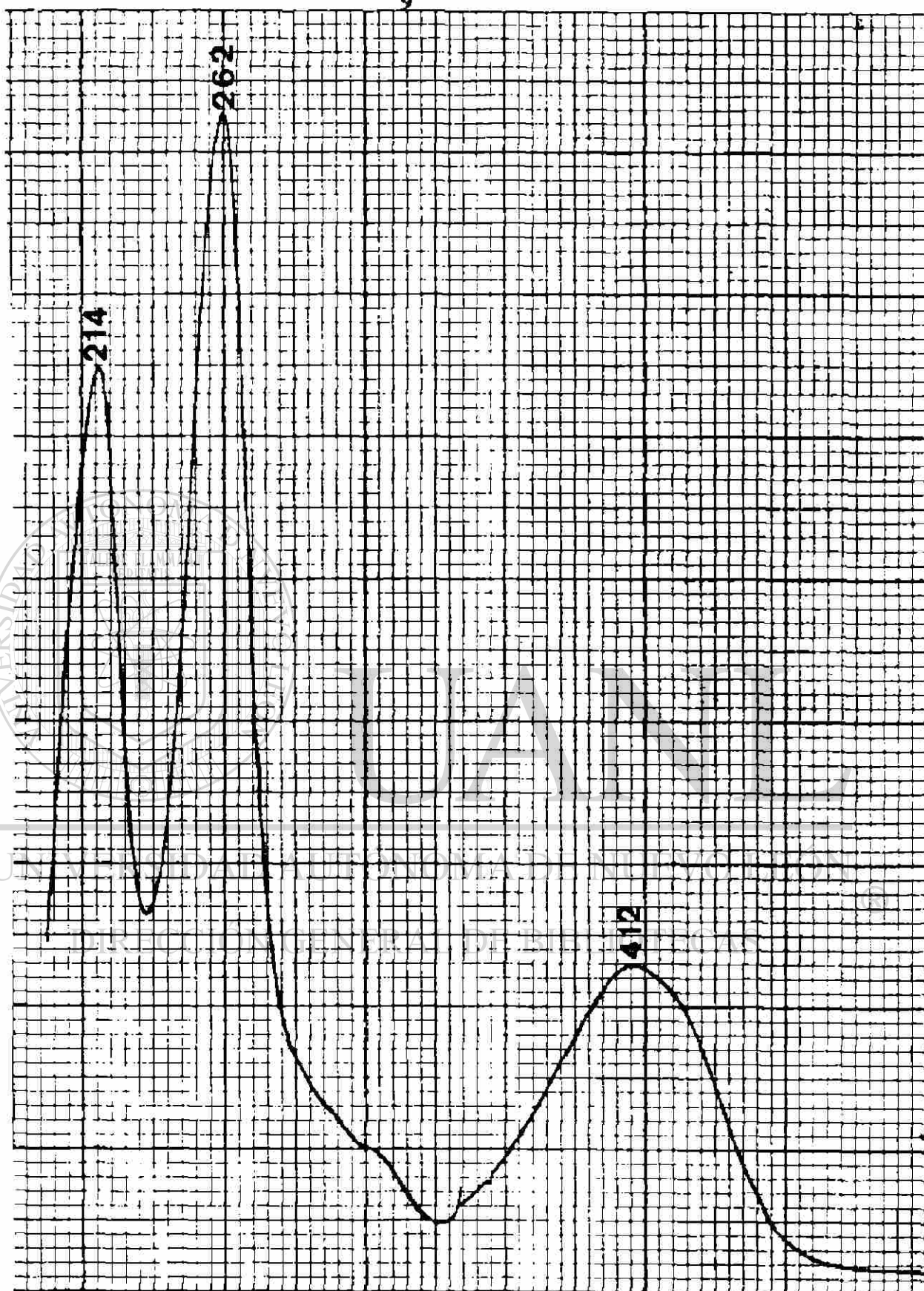


Fig. 7 (T-ISO514)



Gráfica 1. Espectro Infrarrojo de la T-514.



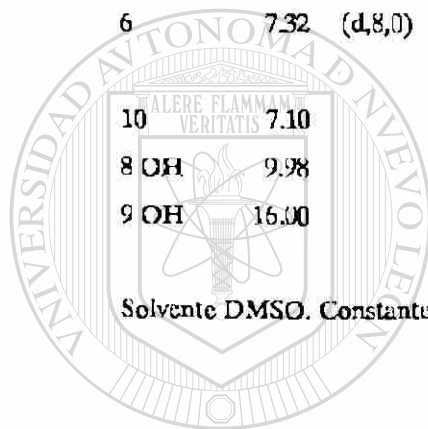
Gráfica 2. Espectro Ultravioleta - Visible de la T-514.

TABLA No. 1

<sup>1</sup>H-RMN de la T-514 y T-514'.

H	T-514	T-514'	H	T-514	T-514'
2	2.87	3.00	2'	2.85	2.95
3-Me	1.45	1.30	3-Me'	1.31	1.15
4	3.13	3.10 (d,16,7) 3.00 (d,17,5)	4'	2.91 (d,16,7) 2.70 (d,16,7)	2.90 (17,5) 2.70 (17,5)
5	7.35 (d,8,0)	7.39 (8,0)	5'	6.70 (d,8,3)	6.60 (8,25)
6	7.32 (d,8,0)	7.34 (8,1)	6'	7.33 (dd,8,3 y 7,8)	7.34 (8,25 y 7,65)
10	7.10	7.20	7'	6.83 (d,7,8)	6.80 (7,65)
8 OH	9.98	9.95	8'OH	9.90	9.70
9 OH	16.00	15.99	9'OH	16.38	16.15

Solvente DMSO. Constantes de acoplamiento (J) entre paréntesis en Hz.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

TABLA No. 2

 $^{13}\text{C}$ -RMN de la T-514 y T-514'.

C	T-514	T-514'	C	T-514	T-514'
1	203.20 a	205.28 f	1'	203.70 a	205.53 f
2	50.84	50.83	2'	51.16	51.02
3	71.02 b	69.68 g	3'	70.08 b	69.21 g
4	43.14	42.41	4'	40.99	40.64
4a	135.13	138.60	4'a	135.13	138.60
5	118.59	118.79	5'	117.10	116.50
6	135.16	135.09	6'	132.60	132.14
7	119.93	119.40	7'	111.16	110.45
8	155.38	145.47	8'	158.51	157.62
8a	112.92 c	112.10 h	8'a	112.81 c	112.02 h
9	165.61	163.98	9'	165.49	163.63
9a	109.22 d	109.46 i	9'a	109.74 d	109.98 i
10	118.50	117.87	10'	125.26	124.61
10a	139.34	137.18	10'a	139.43	137.18
CH <sub>3</sub>	29.12 e	28.93 j	CH <sub>3</sub> '	29.22 e	29.02 j

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

Solvente DMSO, a,b,c,d,e,f,g,h,i,j reversibles.



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

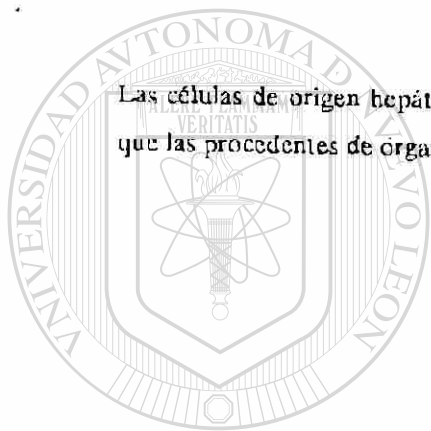


**HIPOTESIS.****HIPOTESIS PRINCIPAL:**

Debido a la particular forma de la curva de frecuencia, si hubiera Toxicidad Selectiva a la T-514, por pequeña que fuera, la separación entre las poblaciones celulares de origen benigno y maligno, sería totalmente clara.

**HIPOTESIS SECUNDARIA:**

Las células de origen hepático y pulmonar, procedentes de "órganos blancos" serían más sensibles que las procedentes de órganos no atacados *in vivo* por la toxina T-514, v.gr. colon.



# UANL

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## MATERIAL Y METODO.

Para el presente estudio se emplearon células de origen humano obtenidas de American Type Culture Collection (Rockville Maryland, E.U.A.). Como células benignas de origen hepático se utilizaron las células de Hígado de Chang y como células neoplásicas tres líneas celulares de hepatoma: la PLC/PRF/5, la Hep 3B -ambas secretan el antígeno de superficie de la Hepatitis B-, y además la Hep G2 no secretora del antígeno.

Como células benignas de origen pulmonar se utilizaron células de pulmón normal WI1003 y como células neoplásicas, cuatro líneas celulares clasificadas como: Carcinoma Pulmonar de Células Escamosas SK-Mes-1, Adenocarcinoma de Pulmón Calu-3, Carcinoma Broncogénico Indiferenciado ChaGoK-1, y Carcinoma Pulmonar de Células Pequeñas NCI-H69.

Como células benignas de colon se utilizó la línea celular CCD-33Co y como células de origen maligno una línea de Adenocarcinoma de Colon LoVo.

Los nutrientes requeridos: medio basal de Eagle y suero fetal bovino; así como la tripsina utilizada, se obtuvieron de SIGMA Chemical Company

Las sustancias motivo del presente estudio, se obtuvieron de las presentaciones farmacéuticas disponibles en el mercado como medicamentos de acción antineoplásica conocida: Vincristina (Oncovin - Laboratorios Eli Lilly y Compañía de México S.A. de C.V.); 5-Fluoruracilo (Fluoro uracil - Productos Roche, S.A. de C.V.); Doxorubicina y Epi-doxorubicina (Adriblastina y Farmorubicin - Laboratorios Farmitalia Carlo Erba, S.A. de C.V.); Mitomicina (Mitocin C - Laboratorios Bristol de México, S.A. de C.V.); la toxina T-514 se extrajo y purificó en el Departamento de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Medicina de la U.A.N.L., según el método descrito por Guerrero y cols.<sup>38</sup> y se añadieron a los cultivos celulares en las concentraciones referidas en la Tabla Núm. 3 siempre en el orden de microgramos/mililitro.

Por haberse utilizado etanol para disolver la T-514 y agua para las otras sustancias, se probaron controles carentes de sustancias citotóxicas con las respectivas concentraciones de alcohol y agua.

Se utilizó una variable del método descrito en 1974 por Lickiss y cols.<sup>18</sup> y se desarrolló de la siguiente forma: descongeladas las células, fueron sembradas en frascos de cultivo (Falcon T-25) y mantenidas en incubación a 37° C durante cuatro días, necesarios para la formación de monocapa; ocurrido este hecho se retiró el medio de cultivo y se lavó la capa celular con una solución amortiguadora de fosfatos a pH de 7.4 . Las células en monocapa fueron tratadas con tripsina al 0.25% con el fin de liberarlas del recipiente y separarlas entre sí. Las células en suspensión fueron contadas en un hemocitómetro (cámara de Neubauer) y se sembraron en placas de 96 celdillas (microtitre plates, Falcon 3072), en número de 5000 células por celdilla, en un volumen de 100 microlitros de medio de cultivo mas 100 microlitros de la sustancia investigada o en su caso 100 microlitros de la solución hidroalcohólica al 0.08% utilizada para disolver la toxina T-514, o 100 microlitros de agua libre de iones para los controles, e incubadas a 37° C durante 72 horas; al término de este periodo se evaluó la potencial citotoxicidad de las sustancias.

El medio de cultivo para todas las líneas celulares estudiadas fue una mezcla de medio basal de Eagle más suero fetal bovino (9 + 1).

Cada concentración indicada en la Tabla Núm. 3 fue adicionada a 16 celdillas, y se repitió en cuatro ocasiones diferentes. Las concentraciones limítrofes a los efectos máximos y mínimos se repitieron por 10 ocasiones adicionales.

## DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

La preparación de las soluciones, de los medios de cultivo y la siembra de las células, se hizo en una campana de flujo laminar. La esterilización de las soluciones y medios de cultivo se logró por filtración a través de filtros Milipore de 0.22 micras de diámetro de poro.

Las células se estudiaron bajo microscopio invertido Carl Zeiss IM35 con objetivo 32x Ph1, anotando su adhesividad a la placa, morfología y capacidad proliferativa. Las fotomicrografías se tomaron con una cámara Contax 139 de 35 mm adaptada al microscopio con un factor de cámara de 3.2x y con película Ektar 25.

Gaddum<sup>39</sup> en 1933 expresó y demostró que el crecimiento aritmético de la respuesta farmacológica se da en función del crecimiento exponencial de la dosis. Por otra parte, es conocido de tiempo atrás que la letalidad debida a una causa determinada es un fenómeno de distribución normal tal como se aprecia en la gráfica 3, la cual se obtiene de graficar la frecuencia de aparición del fenómeno a dosis crecientes -gráfica 4-, las que si se acumularan una sobre otra hasta totalizar el 100% de los casos podría expresarse como una curva sigmoide, de valor idéntico a la curva acampanada inicial<sup>40</sup>, -ver gráficas 5, 6, 7, 8, 9 y 10-. A partir de cualquiera de ambos tipos de expresiones gráficas, puede conocerse por extrapolación el valor de la respuesta a una dosis determinada como ocurre con la llamada  $DL_{50\%}$  que es aquella capaz de producir el 50% de muerte en una población homogénea -ver gráficas 11 y 13-, o la  $DL_{95\%}$ , aquella capaz de producir el 95% de muerte en una población igualmente homogénea; o cualquier otro valor intermedio, que en el caso que nos ocupa -gráficas 12 y 14- expresan el 95% de letalidad para una población versus el 5% de letalidad para otra.

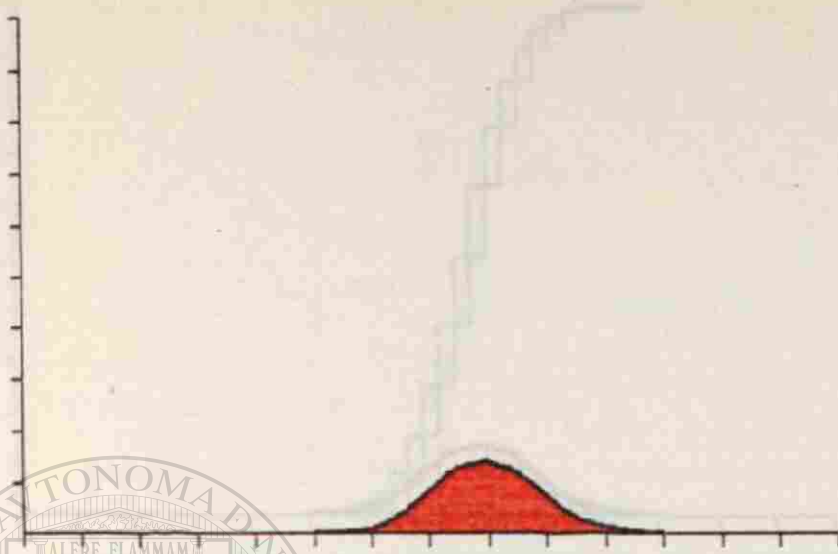
Más importante que conocer magnitudes aisladas de respuesta, importa en la Quimioterapia, conocer el margen de seguridad que puede ofrecer una substancia determinada para destruir selectivamente una población celular y respetar a otra. Este margen de seguridad ha sido expresado como el cociente de dividir la  $DL_{50\%}$  entre la  $DT_{50\%}$  (se ha llamado  $DT_{50\%}$  a la dosis terapéutica efectiva 50%) y a dicho cociente, Ehrlich<sup>31,32</sup> lo llamó Índice Terapéutico, al que se puede llamar ahora Índice Terapéutico "Clásico" -gráficas 13 y 15-. Sin embargo, es evidente en dichas gráficas que aunque el Índice Terapéutico sea el mismo, lo abrupto de las curvas en la gráfica 15 ofrece un margen de seguridad mayor que en la gráfica 13. Por esta razón, con cierta frecuencia se toman otros valores de las curvas de letalidad, y en el caso actual se ha modificado la expresión aritmética y se habla de un Índice Terapéutico "Modificado", producto de dividir  $DL_{95\%}$  entre la  $DT_{95\%}$ , de tal manera, que si nuevamente observamos las gráficas 14 y 16, encontraremos concordancia entre el margen de seguridad de la expresión gráfica y el índice de la expresión numérica.

Finalmente la expresión gráfica de los resultados en un polígono de frecuencias, además de permitir una separación visual más clara entre una curva y otra, permite valorar de manera semicuantitativa la significancia estadística de los resultados agrupados de más de una población estudiada, ya que si las curvas de distribución no se juntan en los extremos, la probabilidad de que fueran del mismo universo sería menor de 0.05%, y tanto menor cuanto más alejadas estuvieran las

**TABLA No. 3**

**Concentraciones utilizadas para las diversas sustancias investigadas como citotóxicas.**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	<b>D O S I S</b>													
VINCRISTINA	0.002	0.004	0.008	0.016	0.031	0.062	0.125	0.250	0.500	1.000	2.000	4.000	8.000	16.000
5-FLUORURACILO	6.25	12.50	25.00	50.00	100.00	200.00	400.00	800.00	1600.00	3200.00				
DOXORRUBICINA	0.025	0.050	0.100	0.200	0.400	0.800	1.600	3.200	6.400					
EPIDOXORRUBICINA	0.025	0.050	0.100	0.200	0.400	0.800	1.600	3.200	6.400					
MITOMICINA	0.25	0.50	1.00	2.00	4.00	8.00	16.00							
T-514	2.5	5.0	10.0	20.0	40.0	80.0	160.0	320.0						



Gráfica 3. Curva de distribución normal.



# UANL

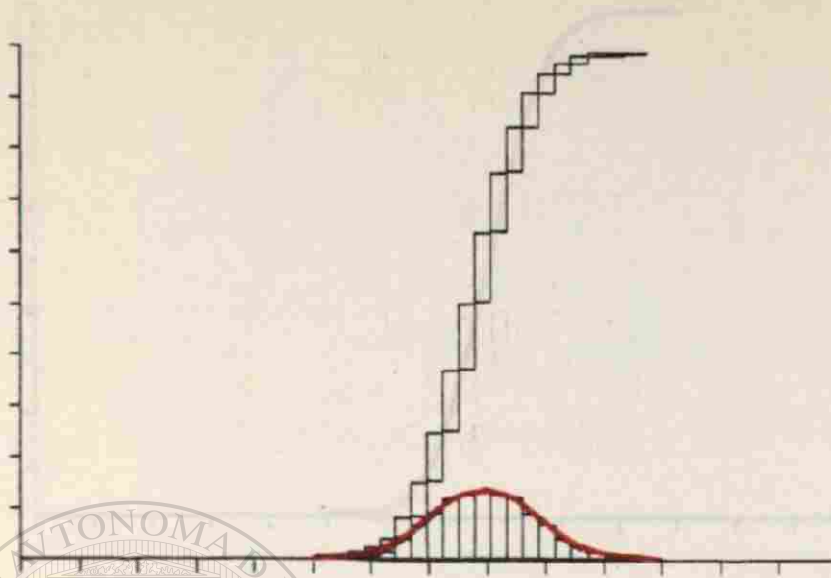
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

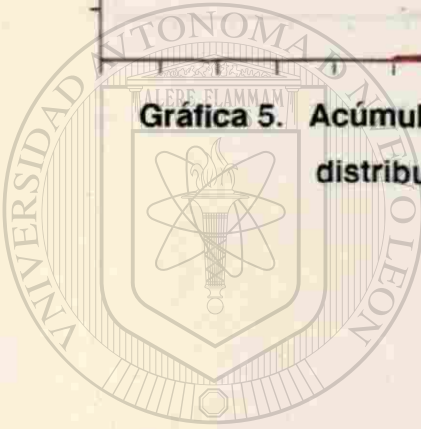


Gráfica 4. Representación de la gráfica No. 3 en intervalos de frecuencia

Gráfica 4. Representación de la gráfica No. 3 en intervalos de frecuencia



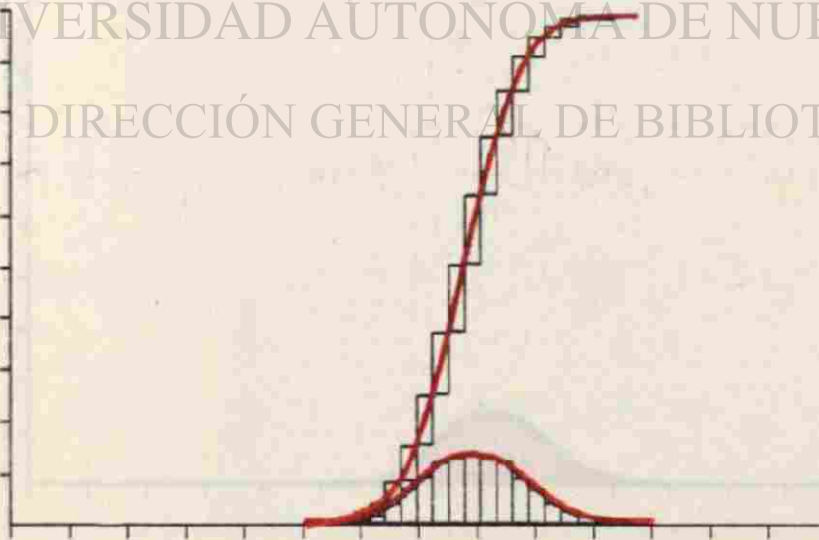
**Gráfica 5. Acúmulo de frecuencias de una curva de distribución normal.**



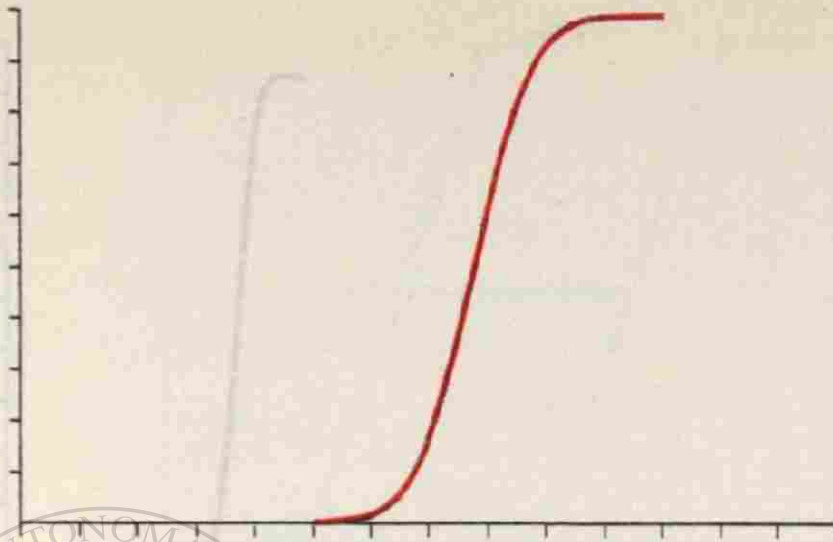
# UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

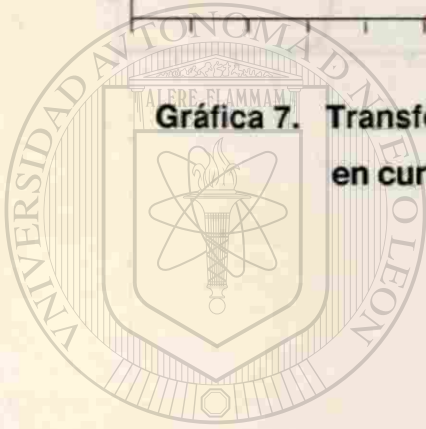
®



**Gráfica 6. Obtención de una curva sigmide a partir de una curva de distribución normal.**



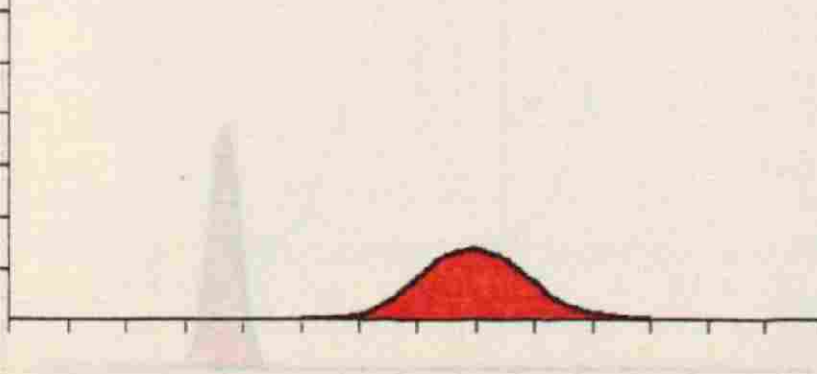
**Gráfica 7. Transformación de la curva de frecuencias No. 8 en curva de intensidad.**



# UANL

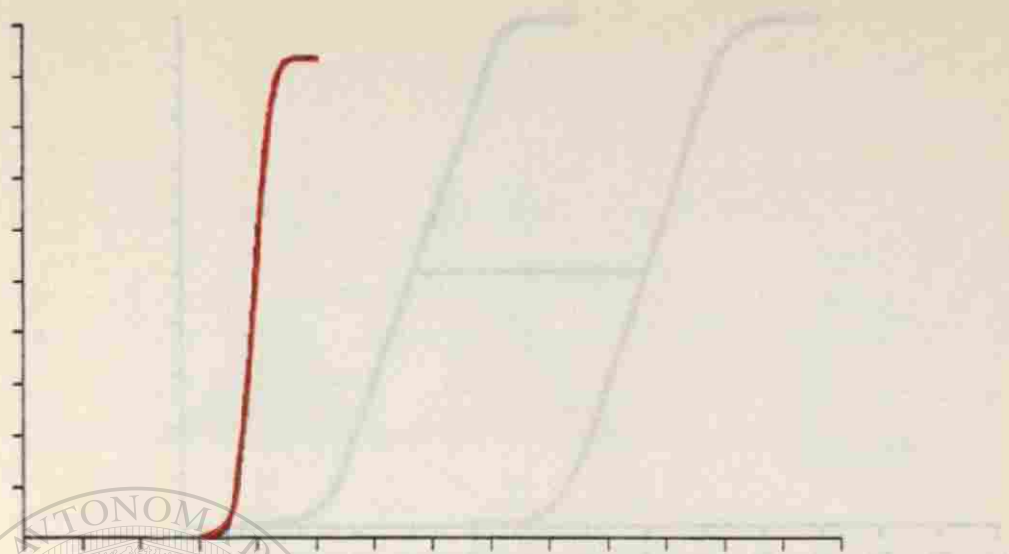
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



**Gráfica 8. Curva de frecuencias.**





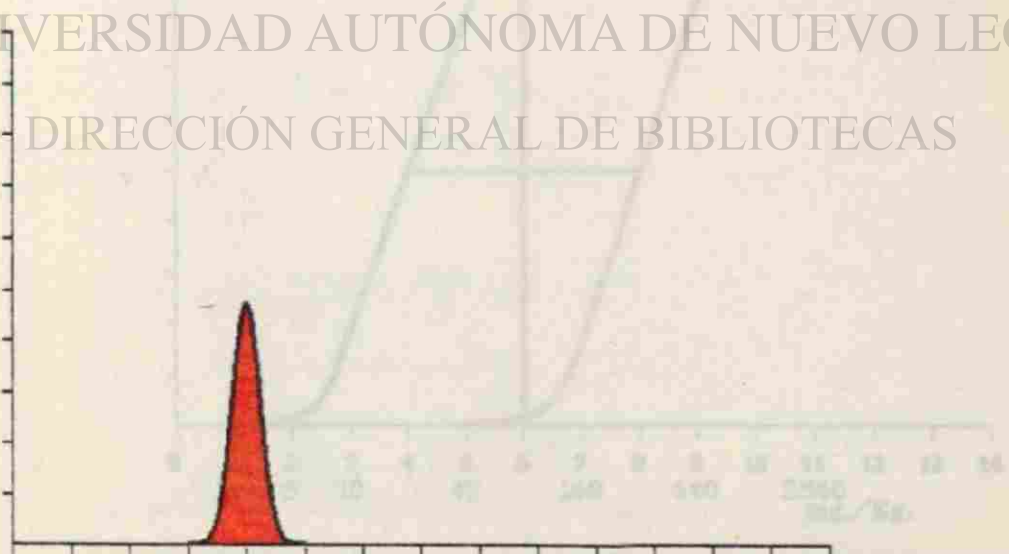
**Gráfica 9. Transformación de la curva de frecuencias No. 10 en curva de intensidad.**



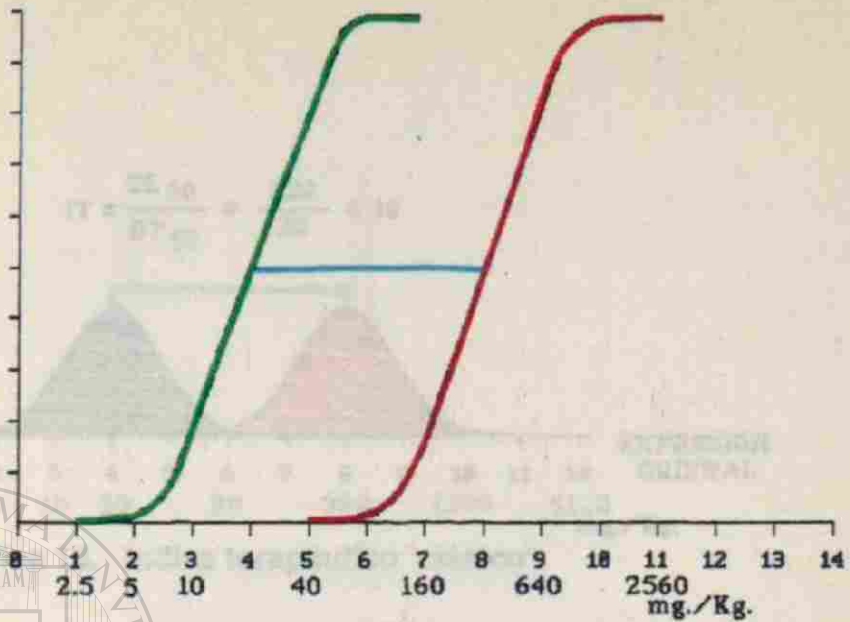
# UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

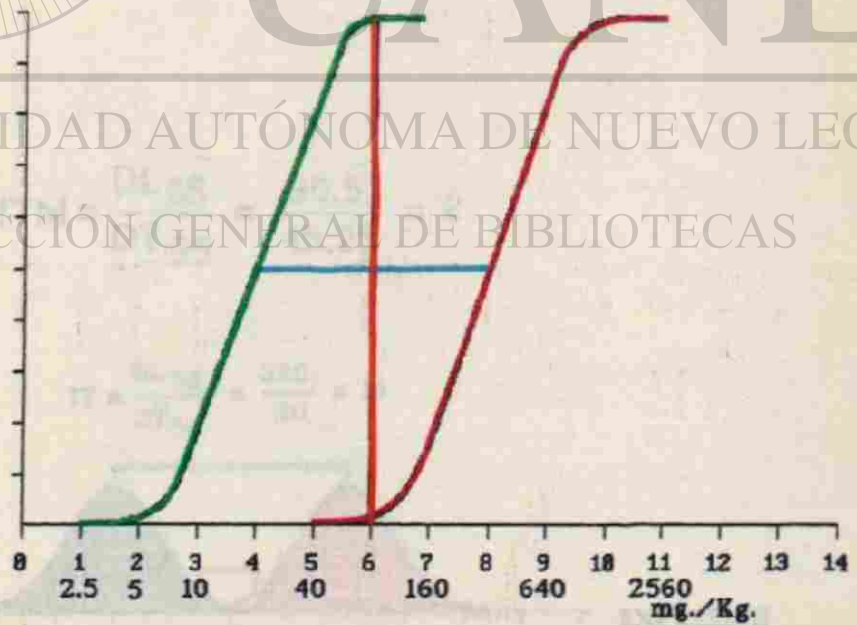
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



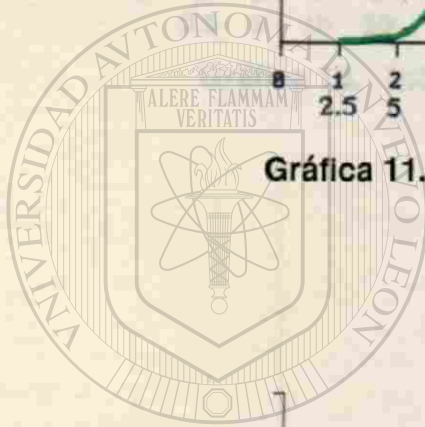
**Gráfica 10. Curva de frecuencias.**



**Gráfica 11. Curva de expresión sigmoide correspondiente a la gráfica 13**



**Gráfica 12. Curva de expresión sigmoide correspondiente a la gráfica 14.**

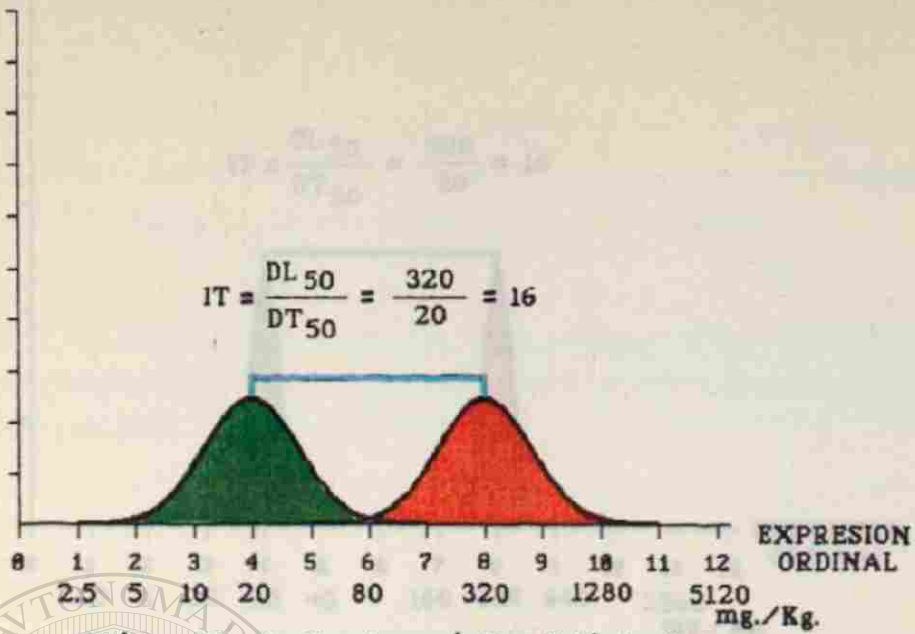


U A N L

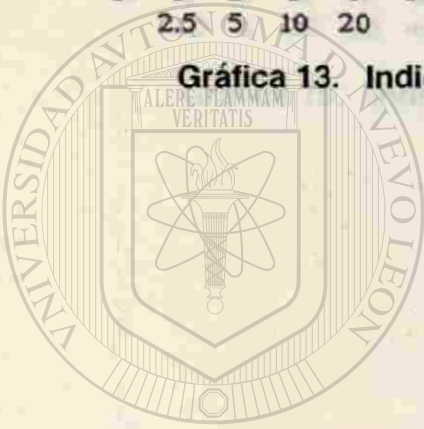
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

®



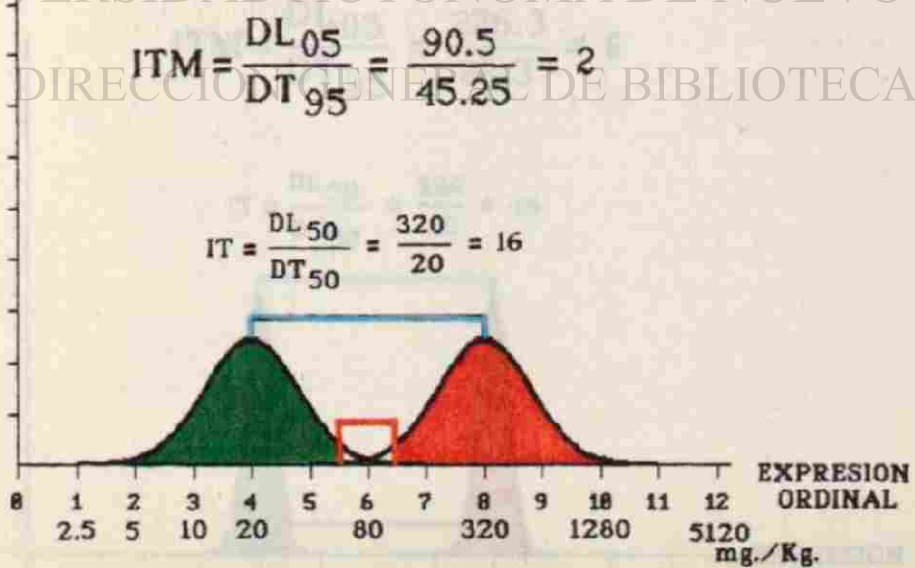
Gráfica 13. Índice terapéutico "clásico".



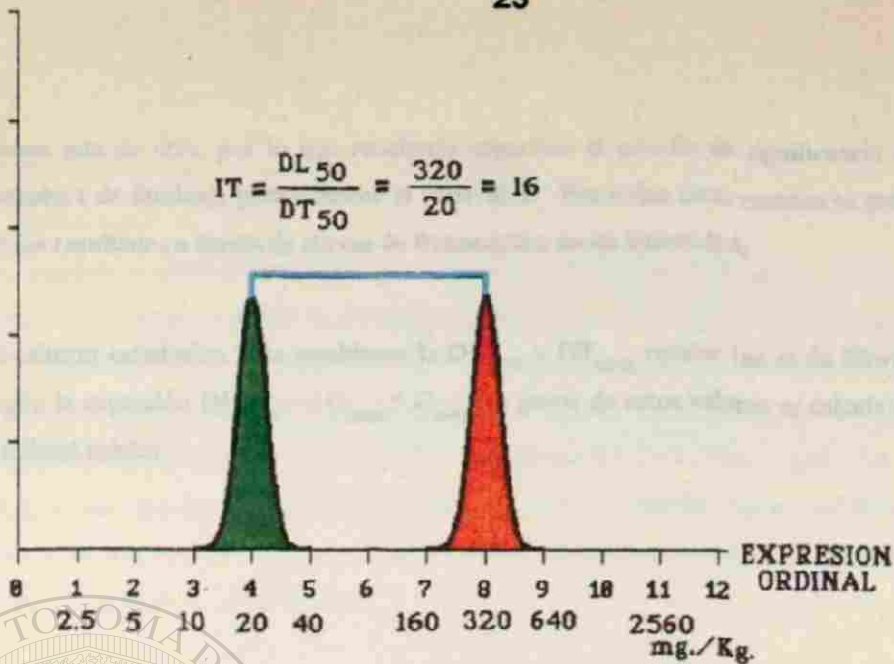
UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

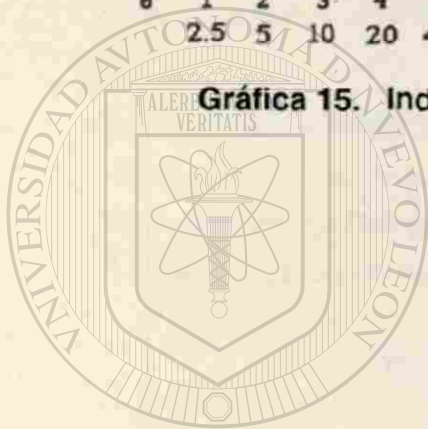
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



Gráfica 14. Índice terapéutico "modificado".



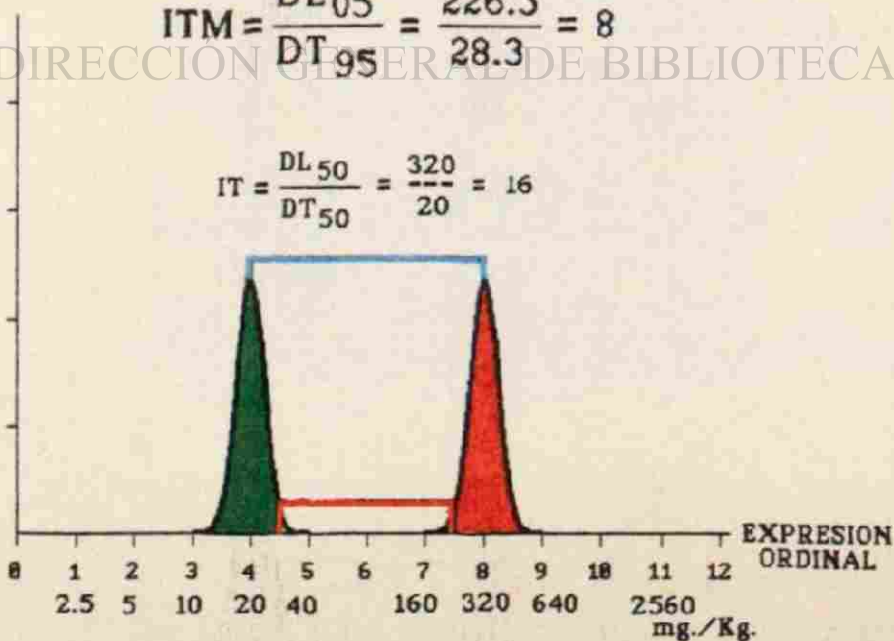
Gráfica 15. Índice terapéutico "clásico".



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

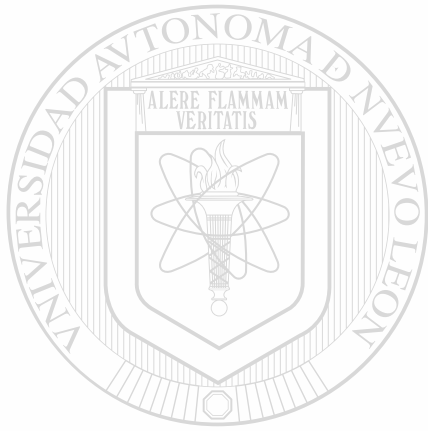
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



Gráfica 16. Índice terapéutico "modificado".

curvas una de otra, por lo que resultaría superflua el estudio de significancia de los promedios (prueba t de Student) para conocer el valor de P. Por todas estas razones se prefirió la expresión de los resultados a través de curvas de frecuencia y no de intensidad.

El criterio estadístico para establecer la  $DL_{50\%}$  y  $DT_{50\%}$  celular fue el de Ekwall y Johansson <sup>41</sup> según la expresión  $DL_{50\%} = \sqrt{C_{max} * C_{min}}$  y a partir de estos valores se calcula la dispersión de la letalidad celular.



# UANL

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

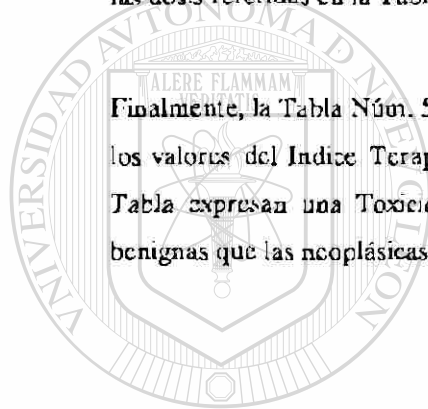


DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## RESULTADOS.

Los resultados obtenidos después de exponer a las células benignas y neoplásicas de hígado, pulmón y colon a las distintas concentraciones de la Vincristina, 5-Fluoruracilo, Doxorubicina, Epidoxorrubicina, Mitomicina y la Toxina T-514 durante 72 horas, se muestran en la Tabla Núm. 4 expresados como concentraciones máximas y mínimas. Inmediatamente después, se presenta la documentación fotográfica de los efectos citotóxicos de las distintas sustancias comparadas con los controles correspondientes (agua libre de iones y solución hidroalcohólica al 0.08%). Las gráficas 17 a la 34 muestran la agrupación de la letalidad expresada en curvas de frecuencia contra las dosis referidas en la Tabla Núm. 3.

Finalmente, la Tabla Núm. 5 muestra los valores de Índice Terapéutico "Clásico" y la Tabla Núm. 6 los valores del Índice Terapéutico "Modificado". Los números negativos que aparecen en dicha Tabla expresan una Toxicidad Selectiva invertida, ya que resultaron más sensibles las células benignas que las neoplásicas.



# UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

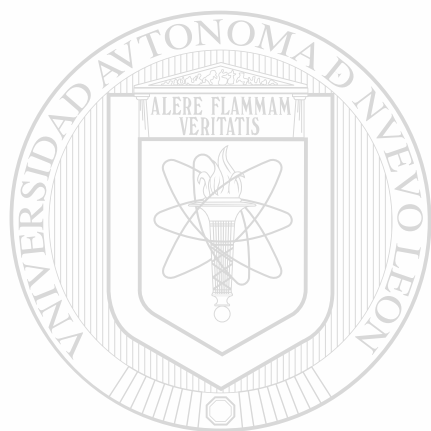


DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

**TABLA No. 4**

Concentraciones citotóxicas máximas y mínimas.

	Vincristina	5-Fluoruracilo	Doxorrubicina	Epidoxorrubicina	Mitomicina	T-514
PLC/PRF/5	0.002	25.00	0.025	0.05	0.50	2.5
Hep 3B	4.000	12.50	0.200	0.20	0.25	2.5
Hep G2	0.062	50.00	0.200	0.40	0.25	2.5
Chang	0.002	25.00	0.025	0.10	0.50	80.0
ChaGoK-1	0.016	6.25	0.050	0.05	0.50	10.0
Calu-3	0.016	6.25	0.100	0.10	0.25	10.0
SK-Mes-1	0.500	25.00	0.200	0.20	0.50	10.0
NCI-H69	0.016	200.00	0.100	0.10	0.25	5.0
Pulmón	0.032	25.00	0.100	0.20	0.50	80.0
LoVo	0.016	6.25	0.200	0.40	0.25	2.5
Colon	0.062	100.00	0.200	0.40	2.00	80.0



El factor de amplificación para  
toda la documentación  
fotográfica presentada a  
continuación es de 400x.

UANL

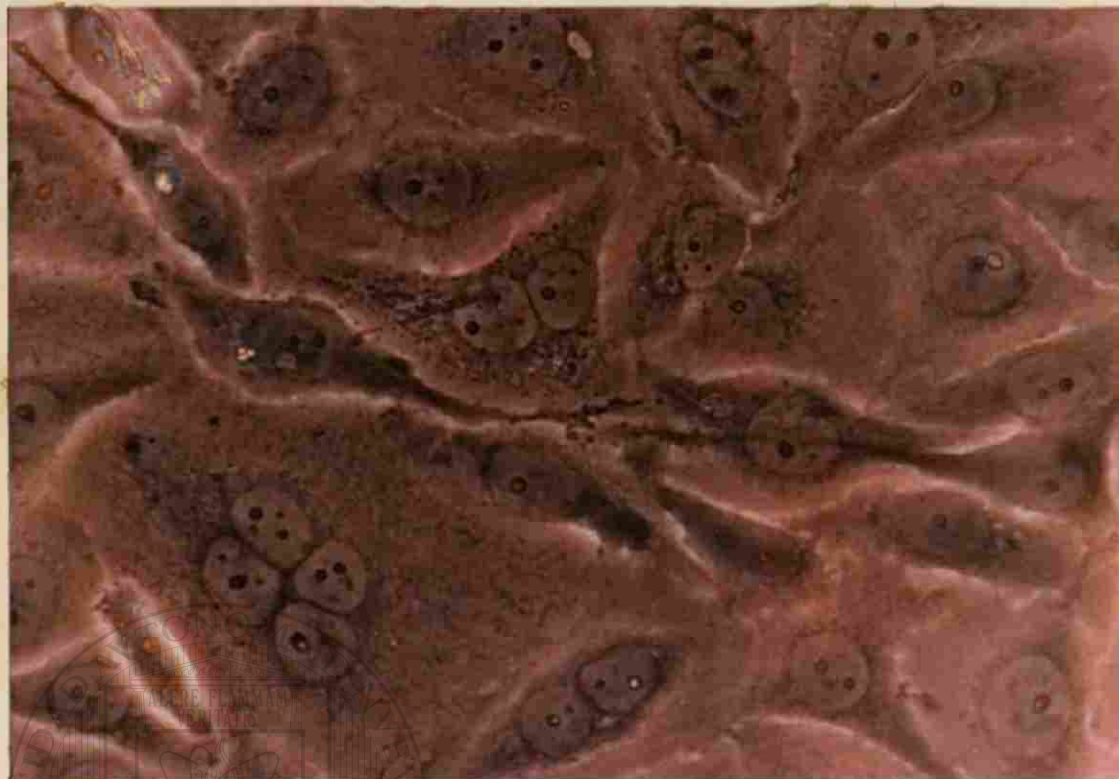
---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

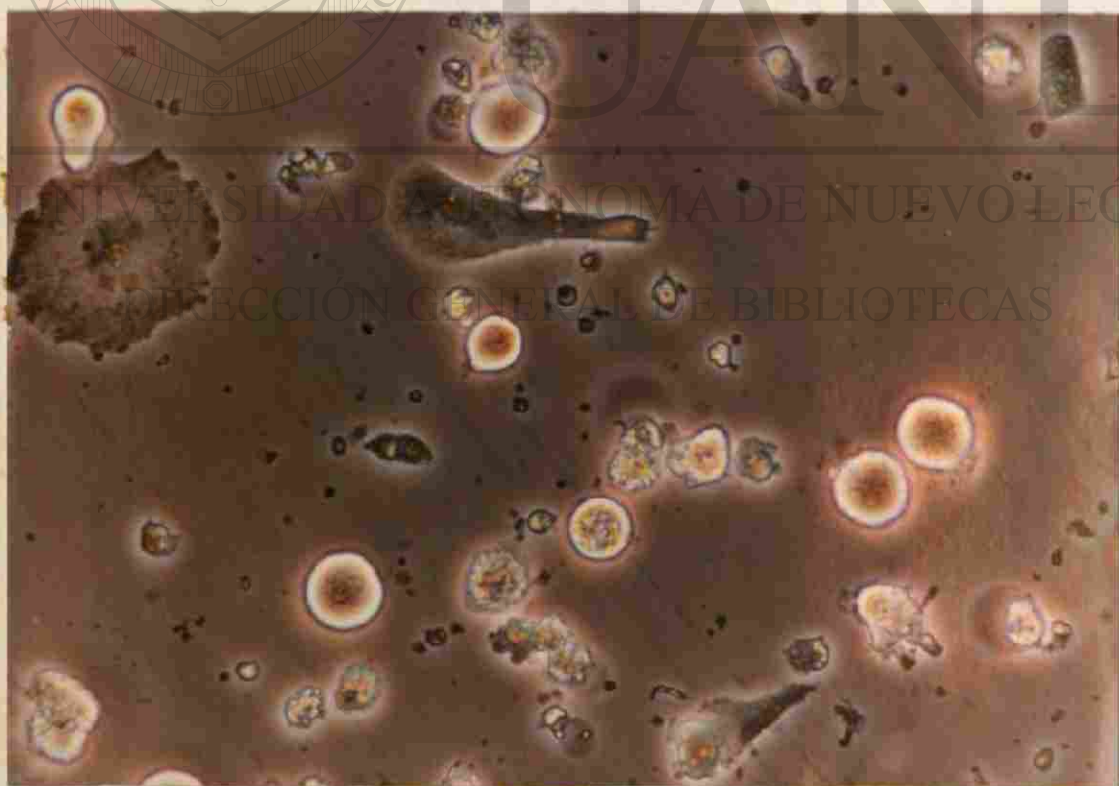


DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS





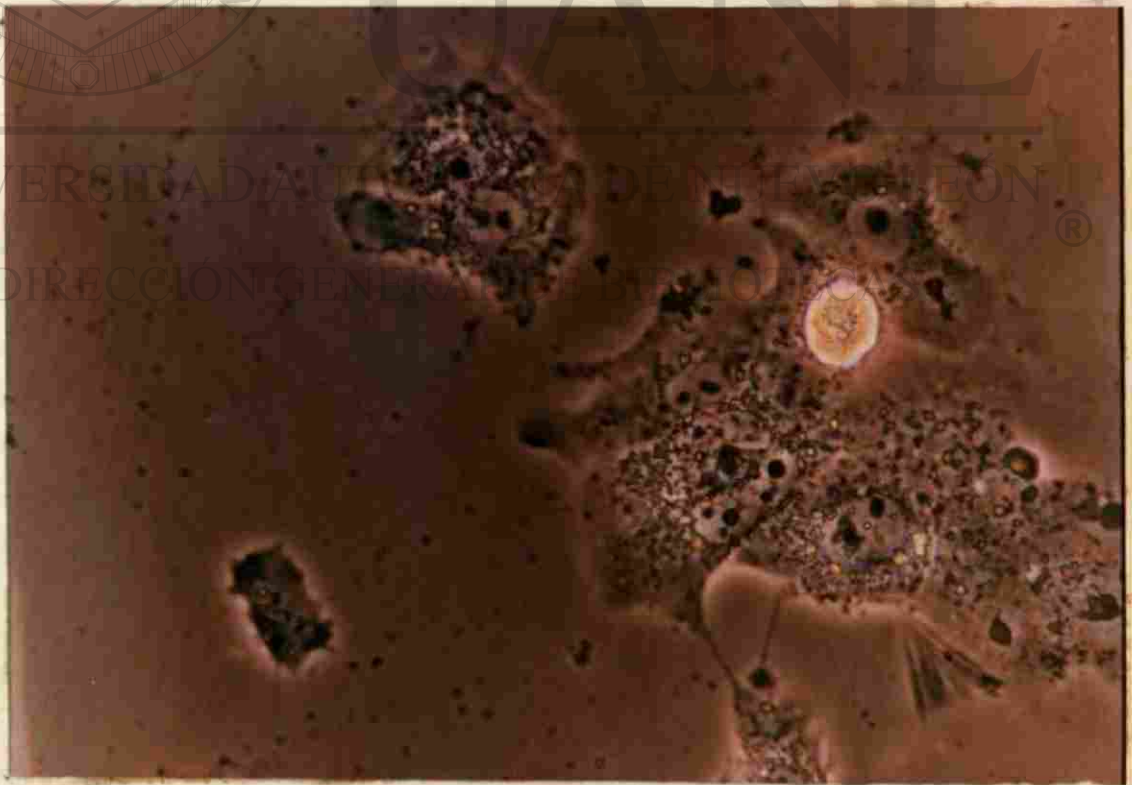
**Fig. 8' Células de Chang. Control**



**Fig. 8a' Células de Chang . Vincristina 0.2 mcgr/ml.**



**Fig. 8 Hepatoma PLC/PRF/5. Control.**



**Fig. 8a Hepatoma PLC/PRF/5. Vincristina 0.2 mcgr/ml.**



Fig. 9' Células de Chang. Control

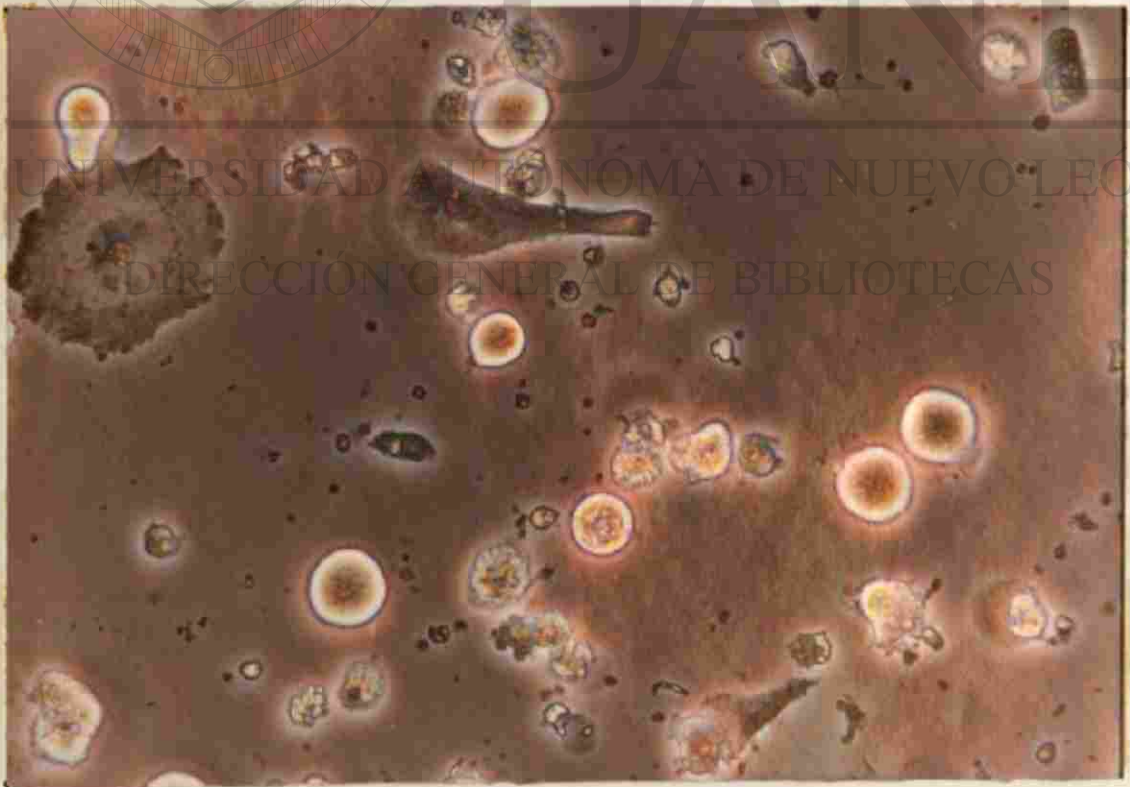
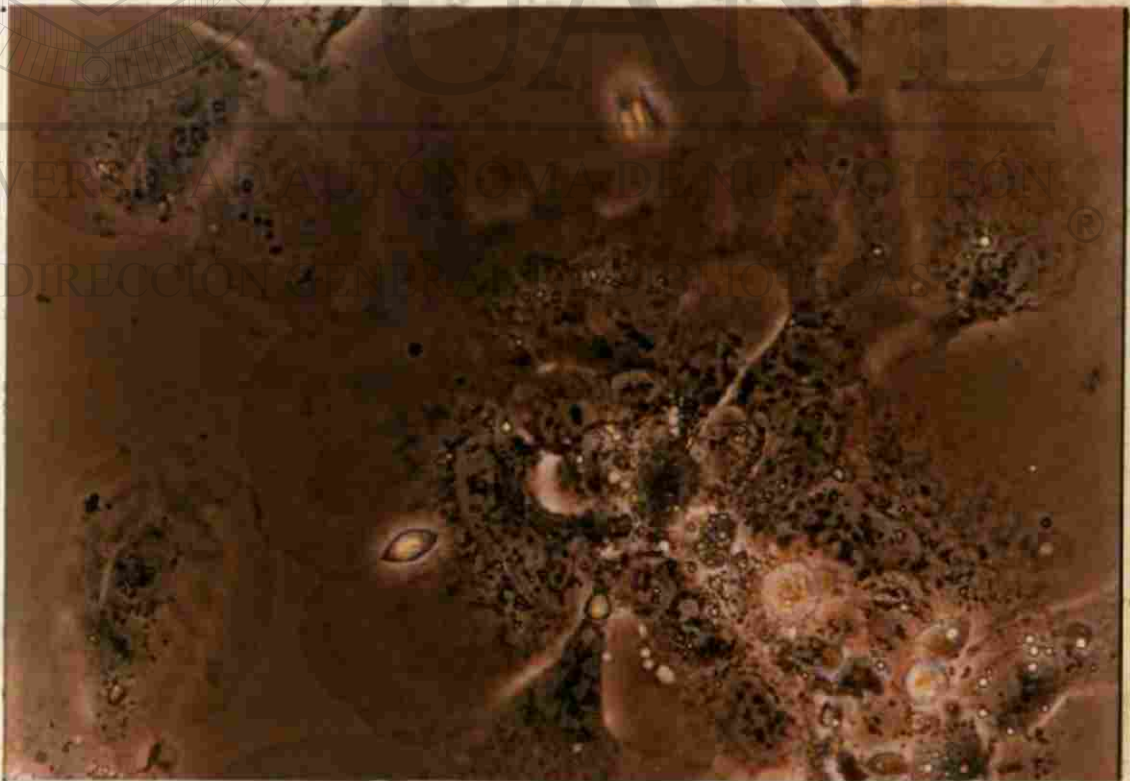


Fig. 9a' Células de Chang. Vincristina 0.2 mcgr/ml.



**Fig. 9 Hepatoma Hep 3B. Control.**



**Fig. 9a Hepatoma Hep 3B. Vincristina 0.2 mcgr/ml.**



Fig. 10' Células de Chang. Control.

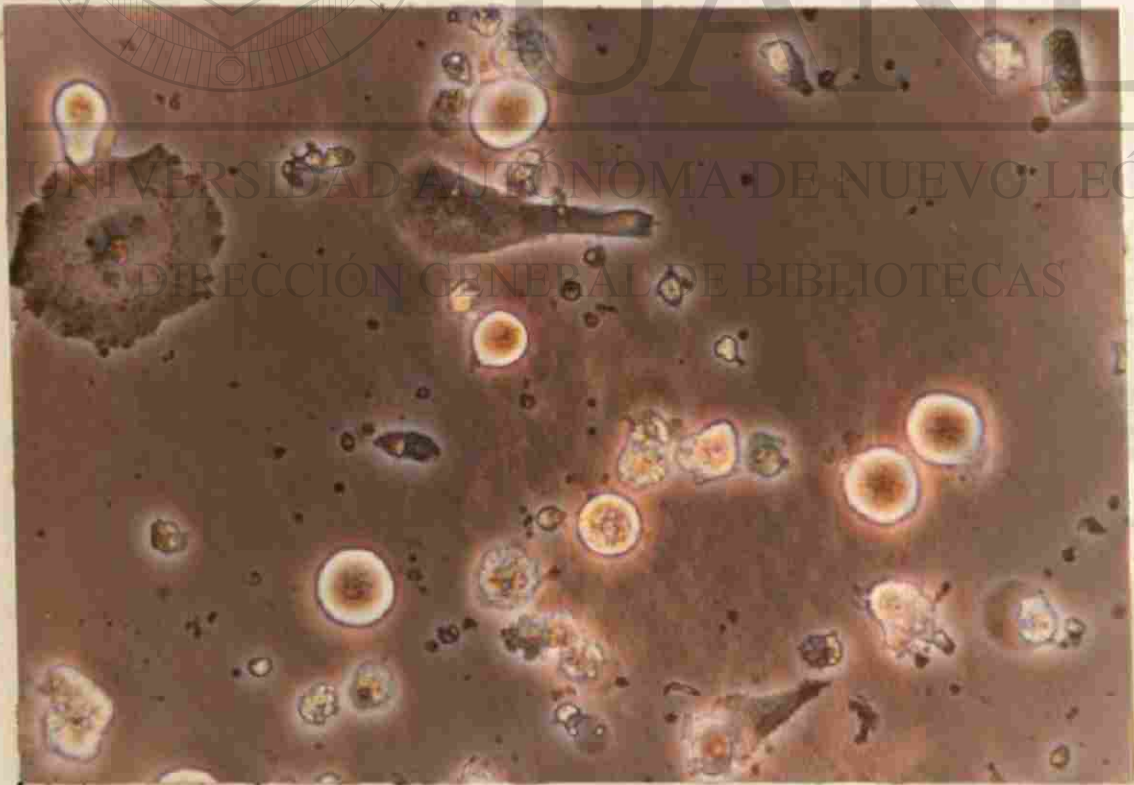
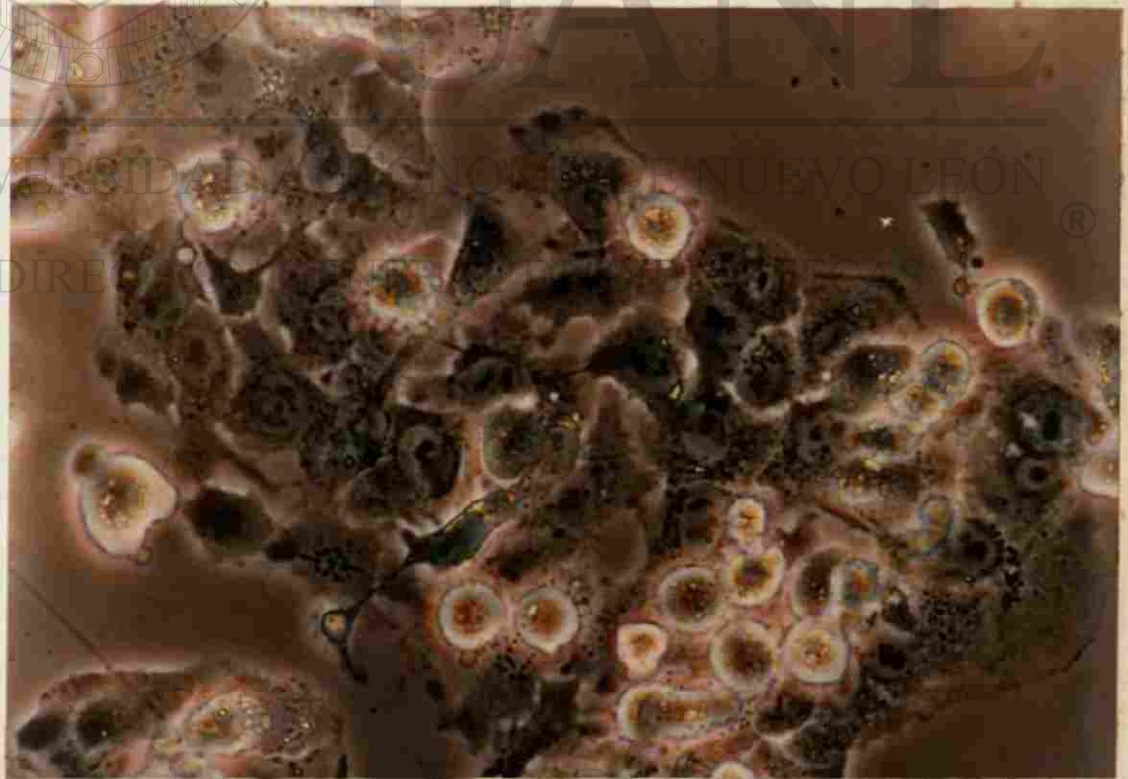


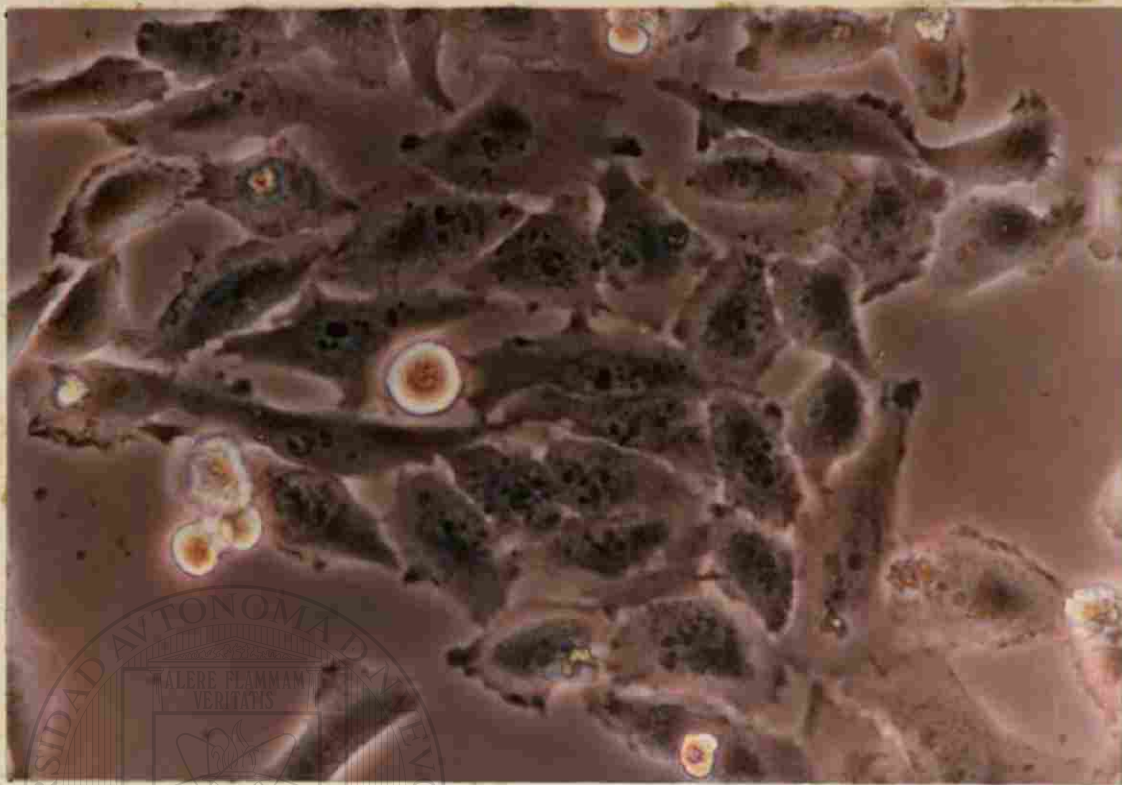
Fig. 10a' Células de Chang. Vincristina 0.2 mcgr/ml.



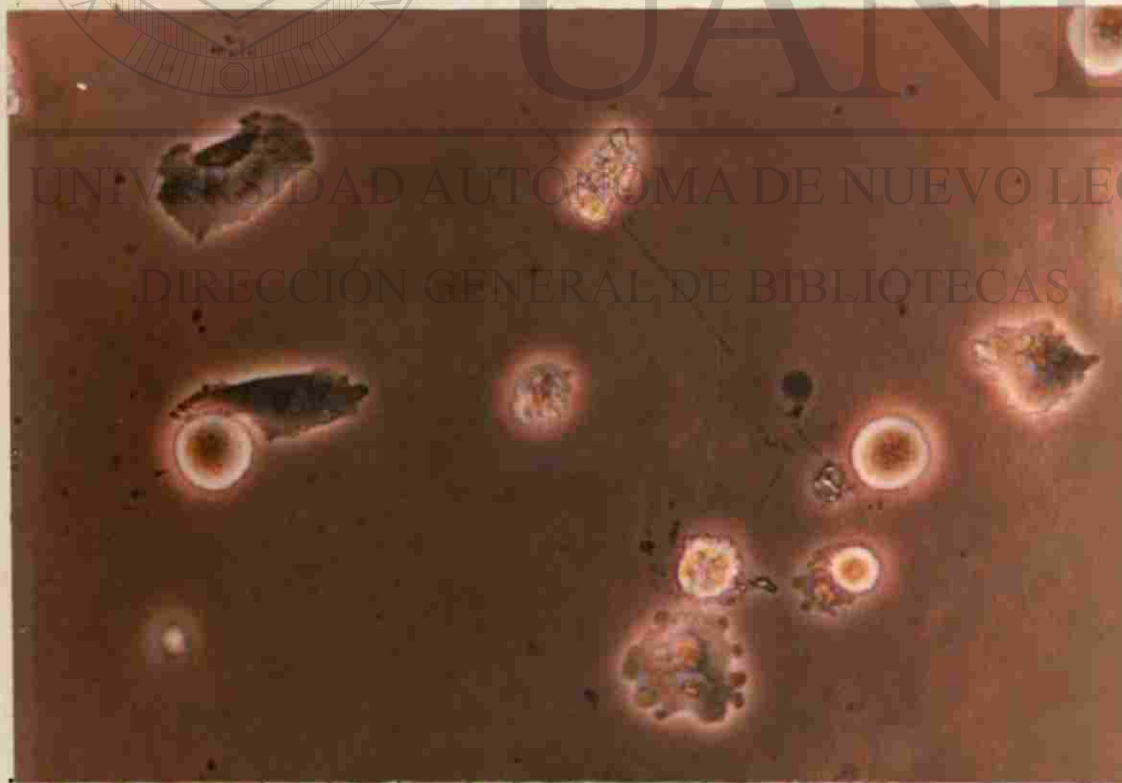
**Fig. 10 Hepatoma Hep G2. Control.**



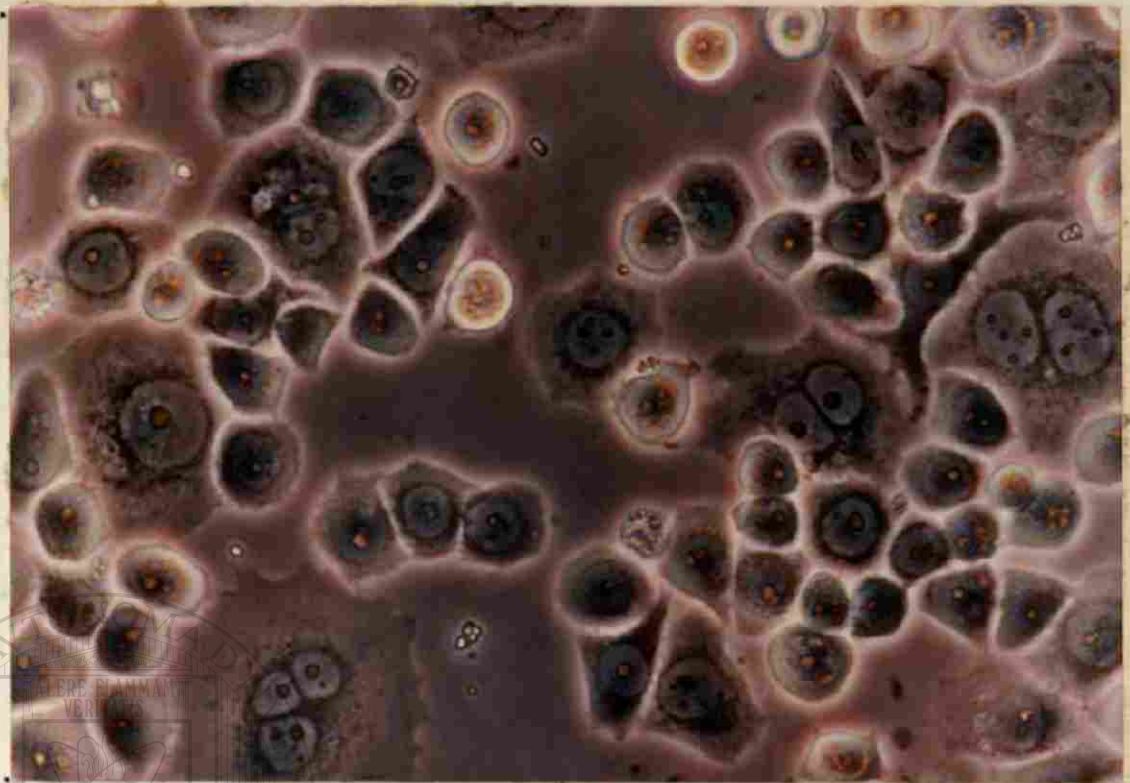
**Fig. 10a Hepatoma Hep G2. Vincristina 0.2 mcgr/ml.**



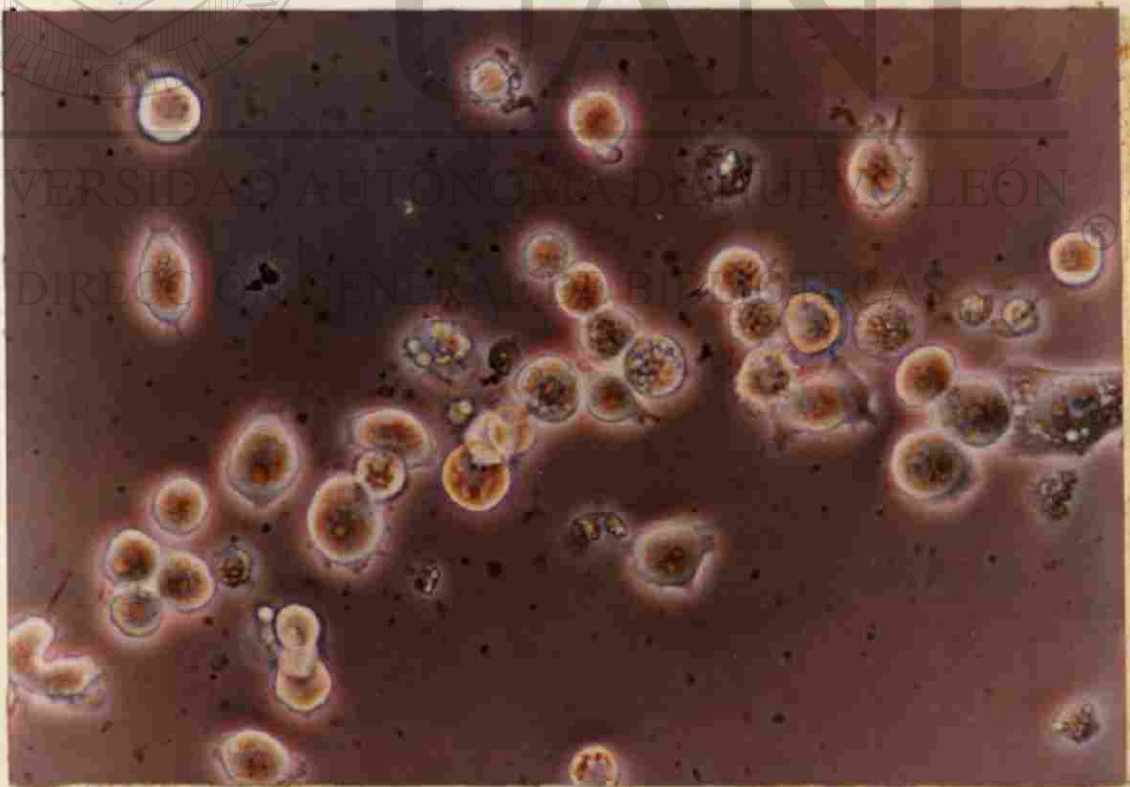
**Fig. 11' Células de Pulmón. Control**



**Fig. 11a' Células de Pulmón. Vincristina 0.2 mcgr/ml.**

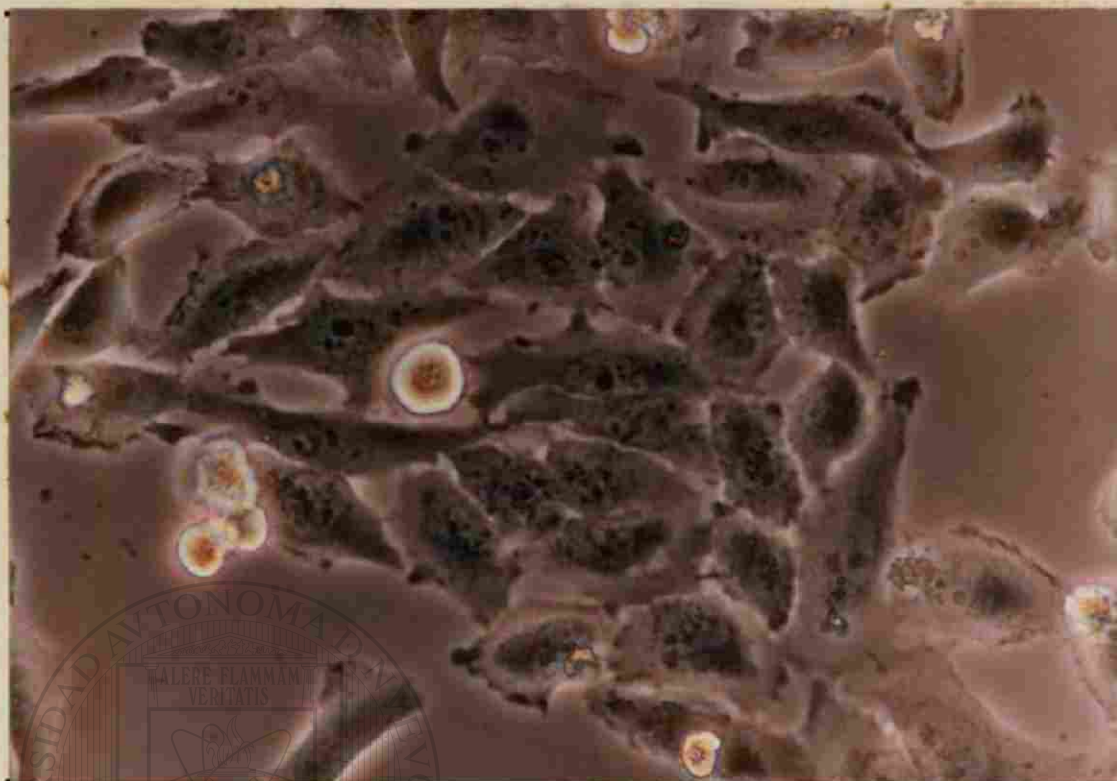


**Fig. 11** Carcinoma broncogénico ChaGoK-1. Control.

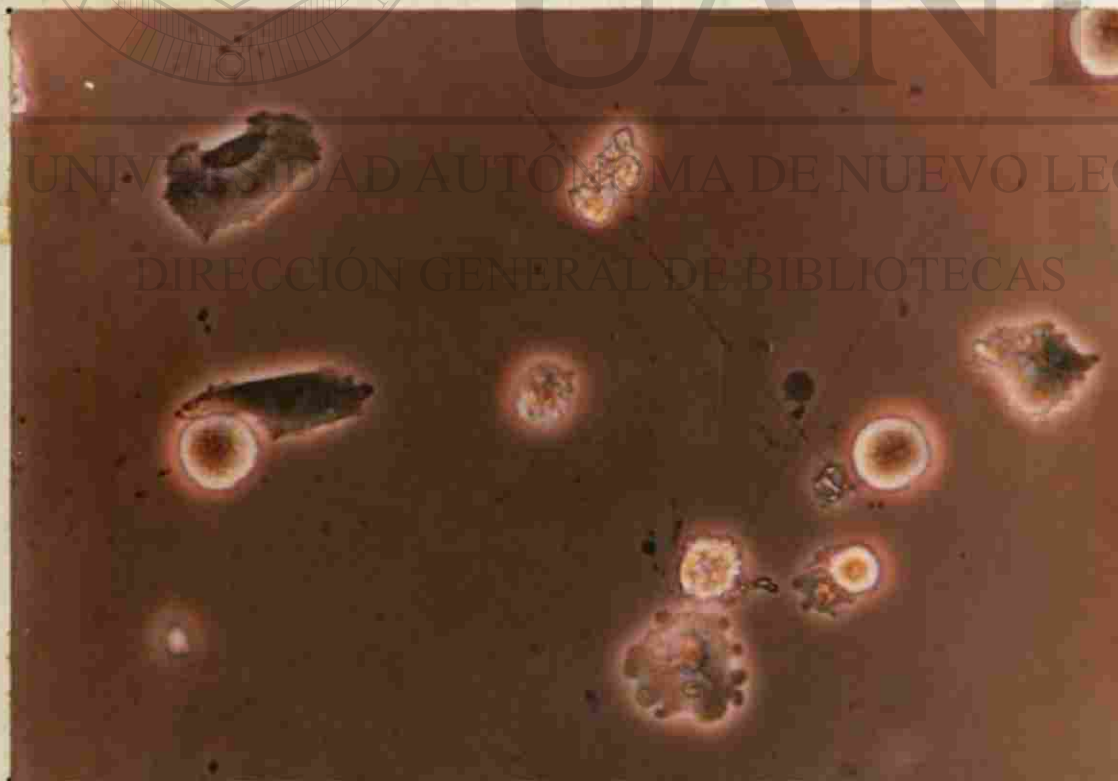


**Fig. 11a** Carcinoma broncogénico ChaGoK-1. Vincristina 0.2 mcgr/ml.

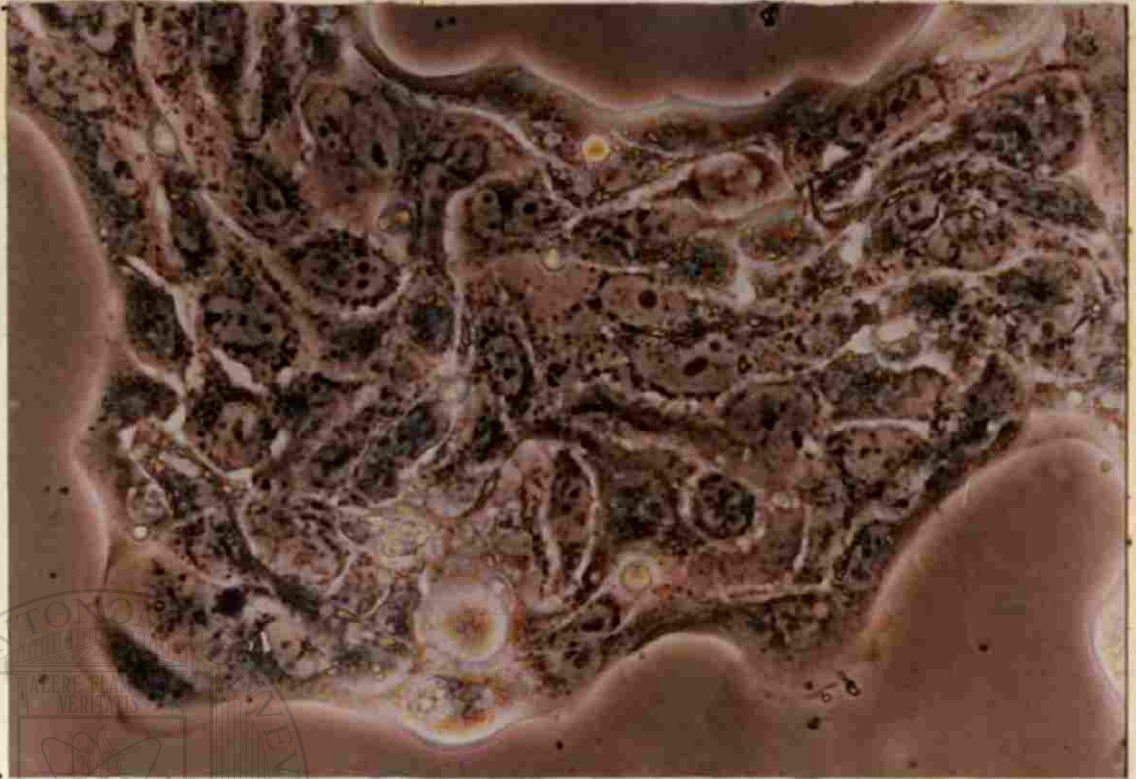




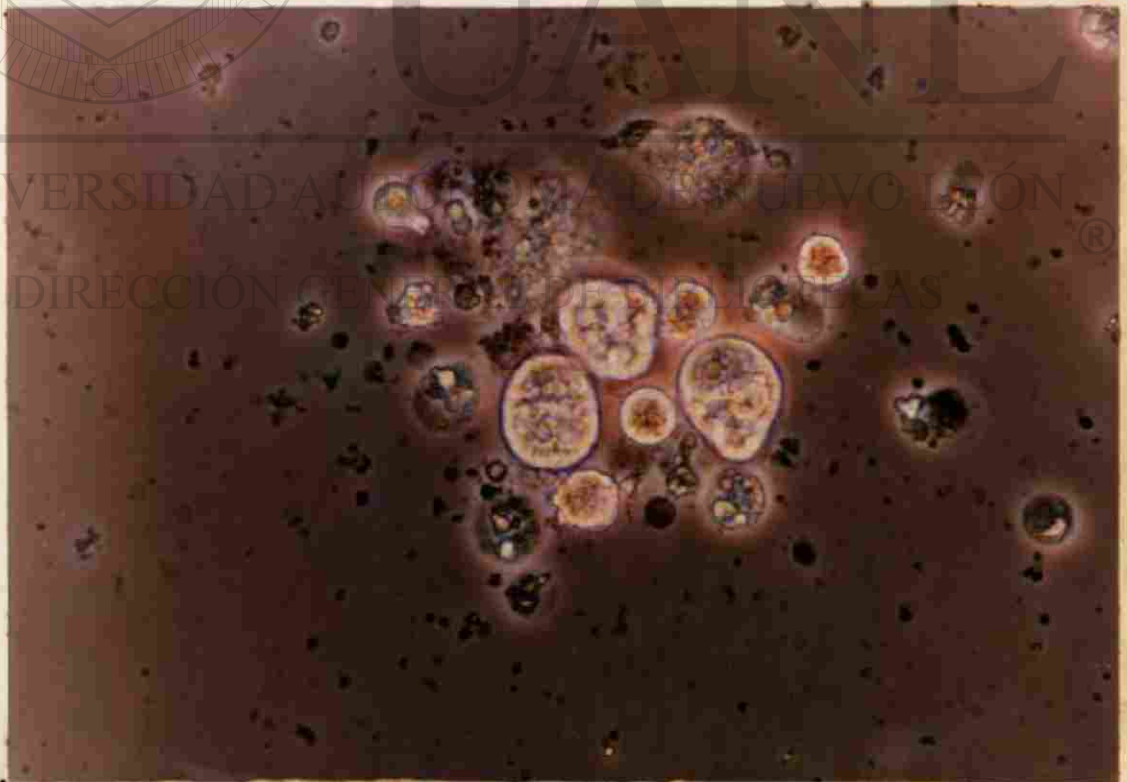
**Fig. 12'** Células de Pulmón. Control



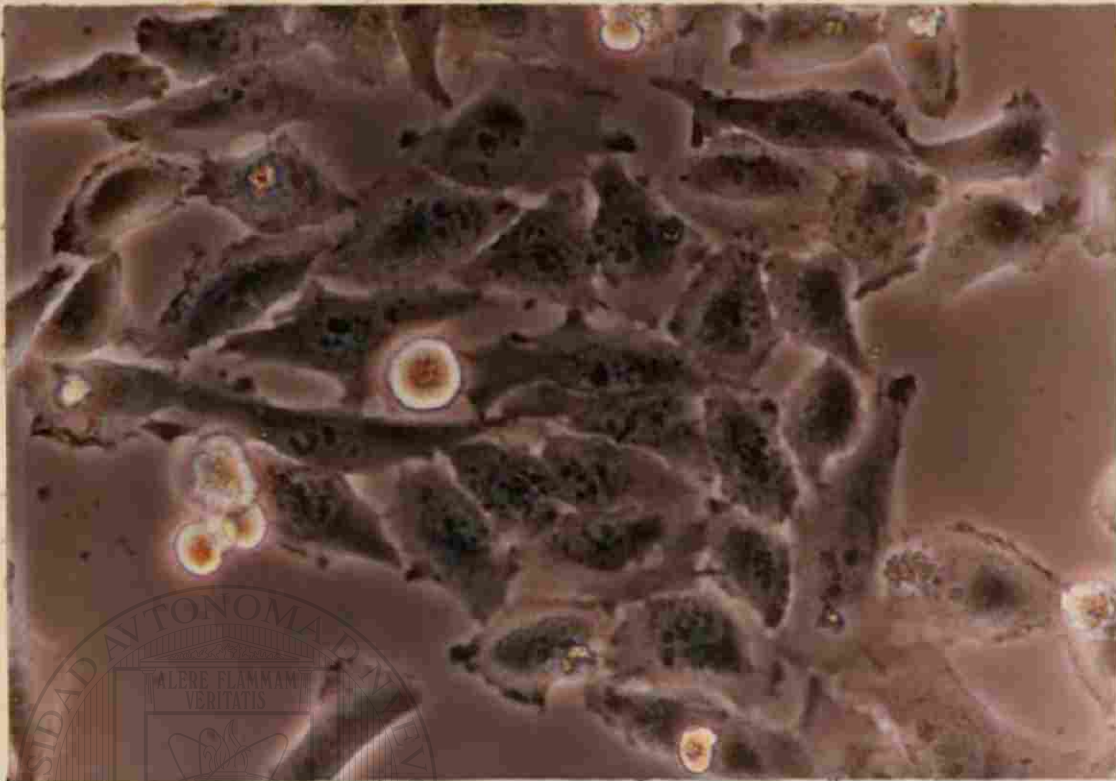
**Fig. 12a'** Células de Pulmón. Vincristina 0.2 mcgr/ml.



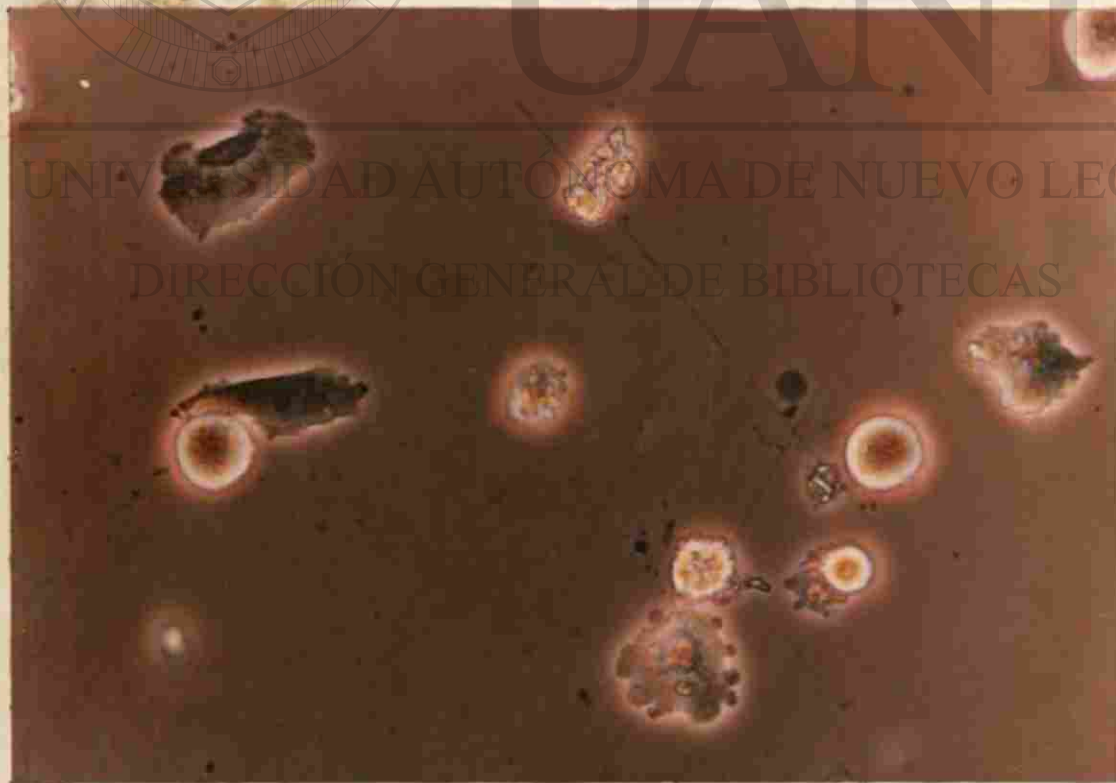
**Fig. 12 Adenocarcinoma pulmonar Calu-3. Control.**



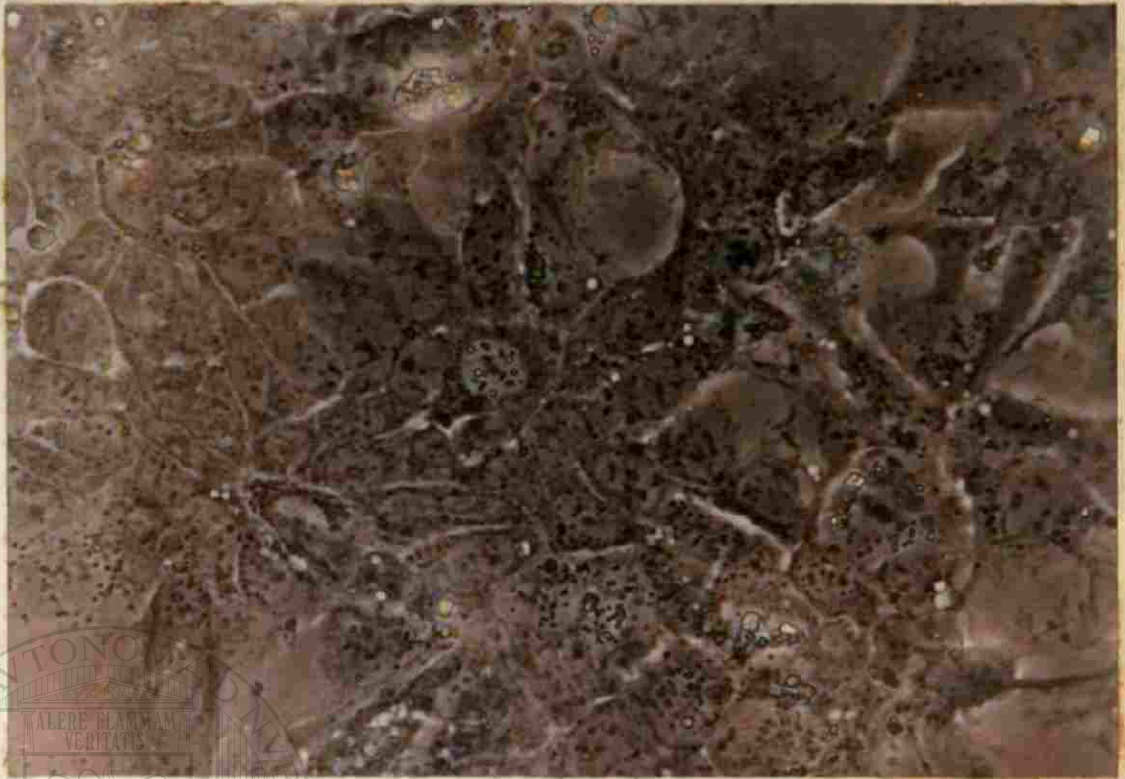
**Fig. 12a Adenocarcinoma pulmonar Calu-3. Vincristina 0.2 mcgr/ml.**



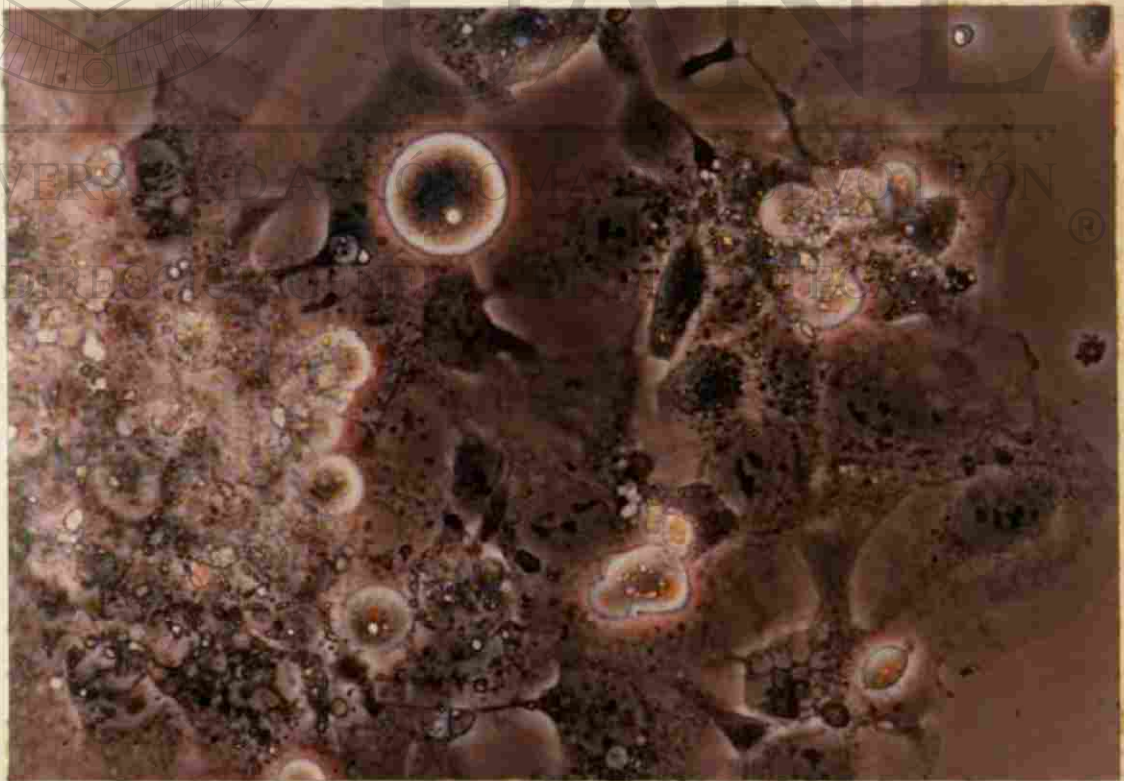
**Fig. 13'** Células de Pulmón. Control



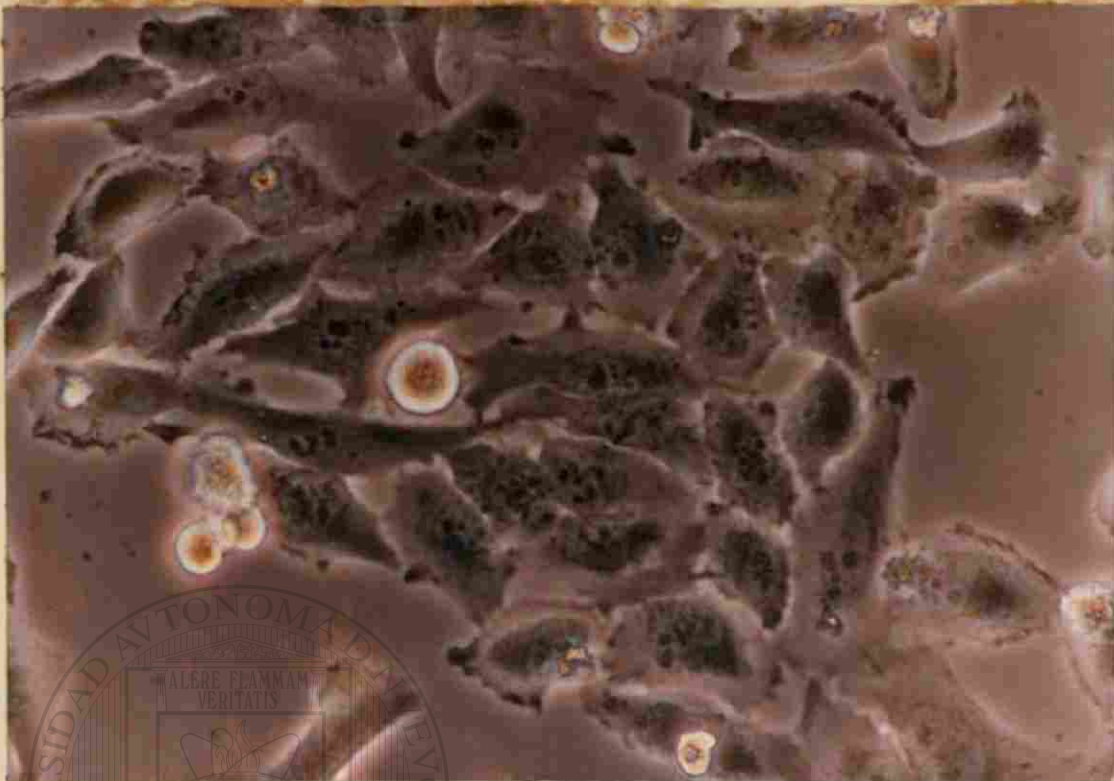
**Fig. 13a'** Células de Pulmón. Vincristina 0.2 mcgr/ml.



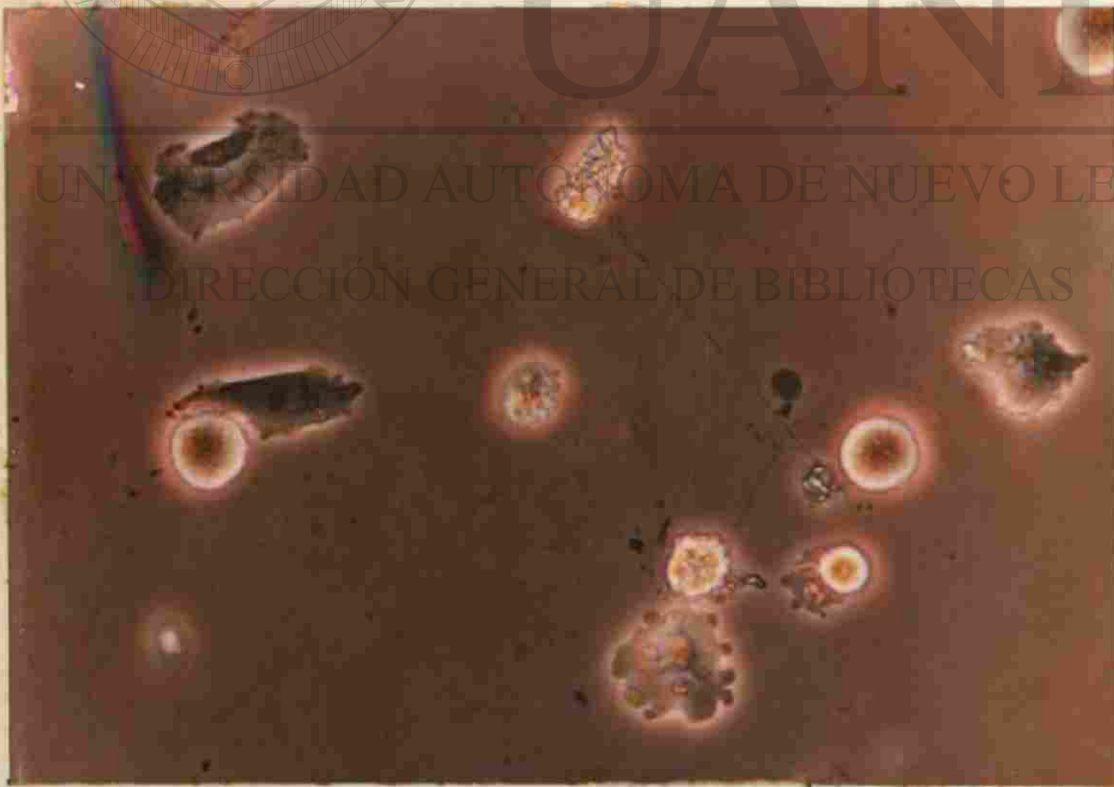
**Fig. 13** Carcinoma pulmonar de células escamosas SK-Mes-1.  
**Control.**



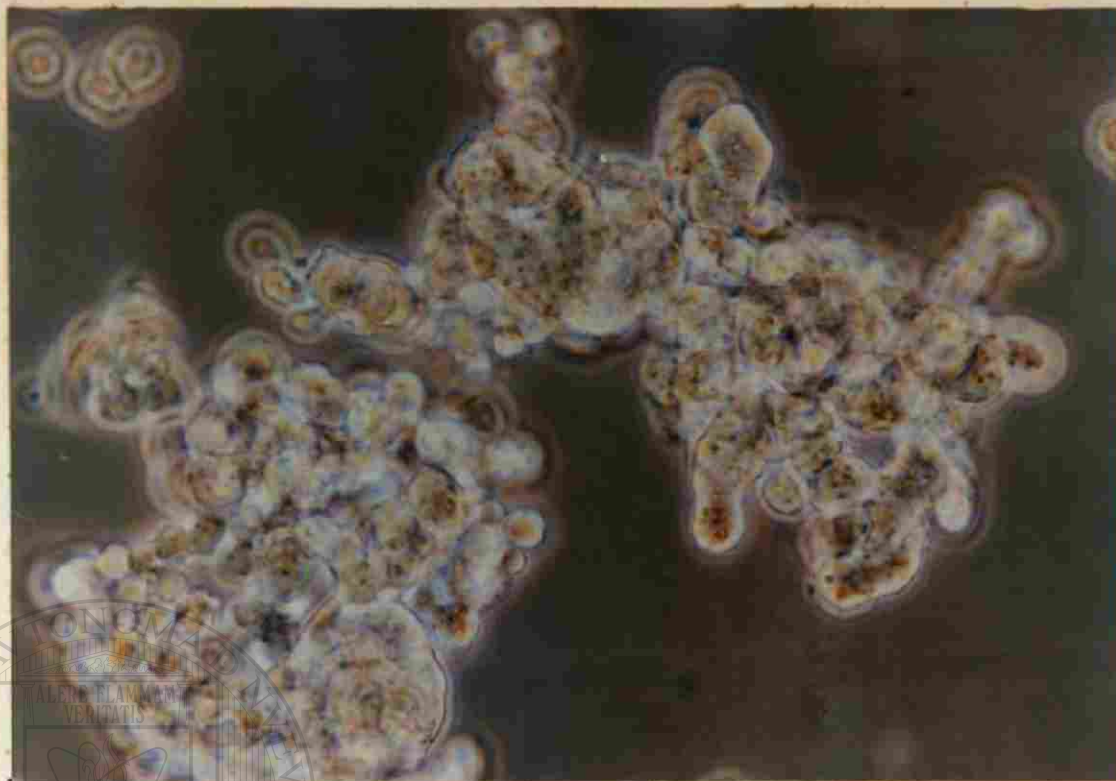
**Fig. 13a** Carcinoma pulmonar de células escamosas SK-Mes-1.  
**Vincristina 0.2 mcgr/ml.**



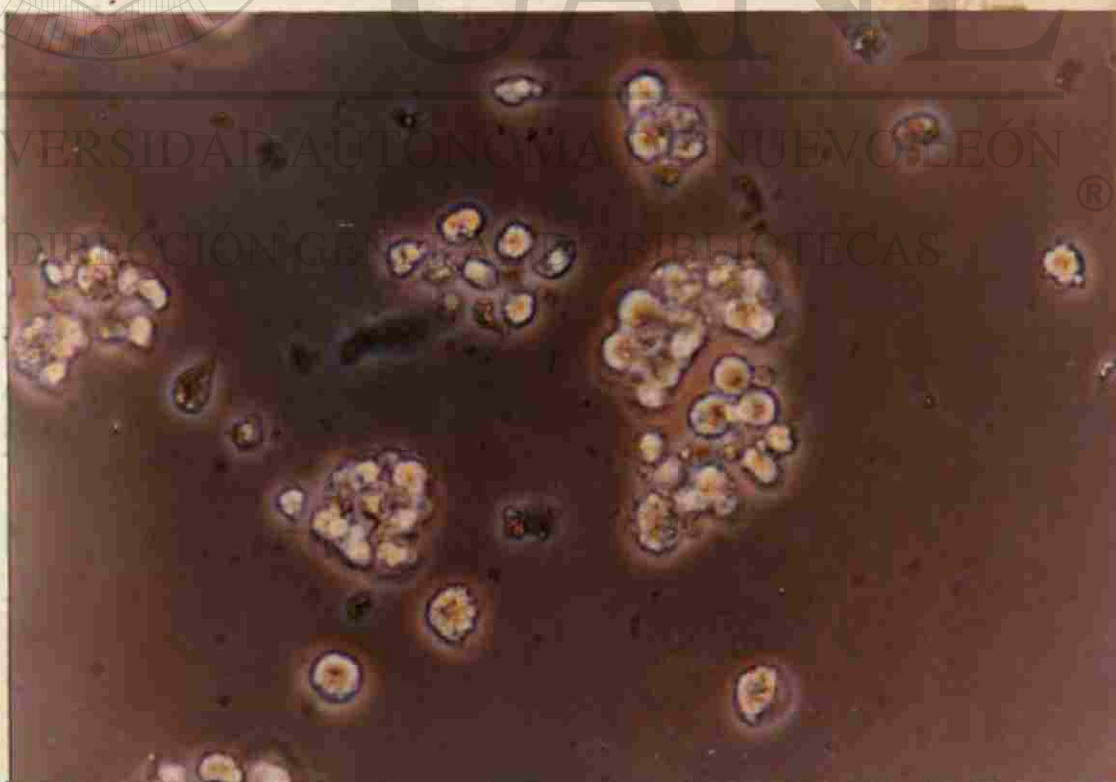
**Fig. 14' Células de Pulmón. Control**



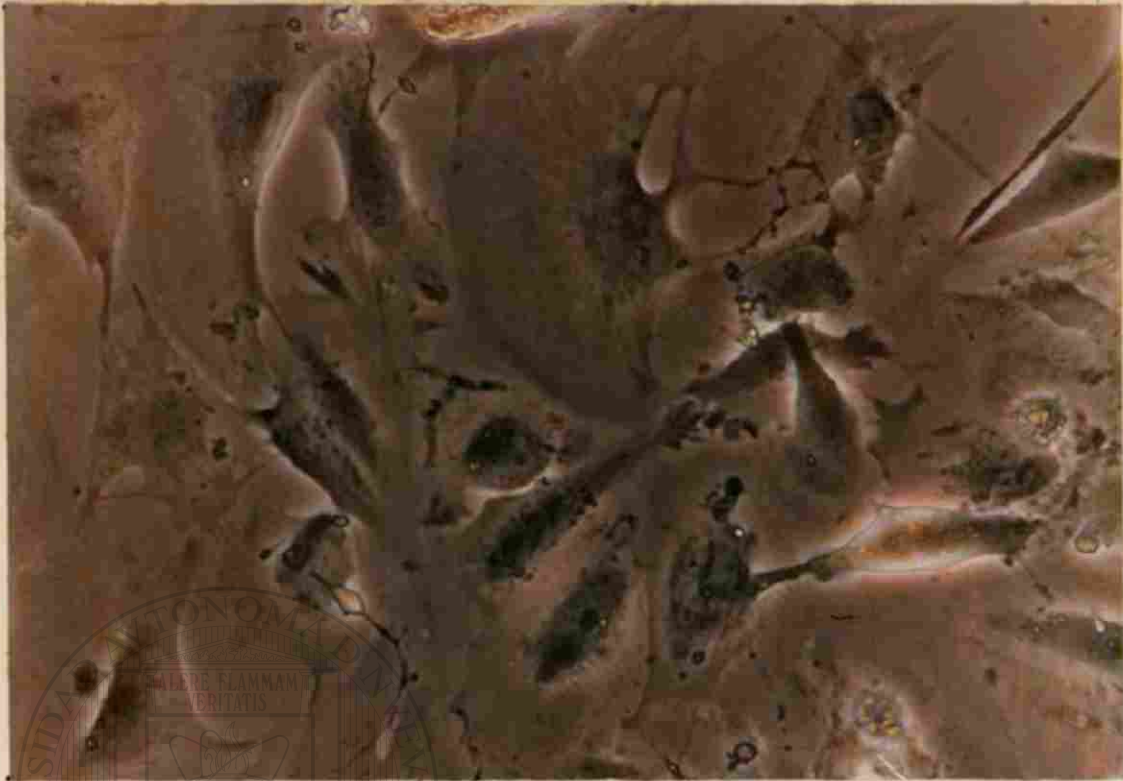
**Fig. 14a' Células de Pulmón. Vincristina 0.2 mcgr/ml.**



**Fig. 14** Carcinoma pulmonar de células pequeñas NCI-H69.  
**Control.**



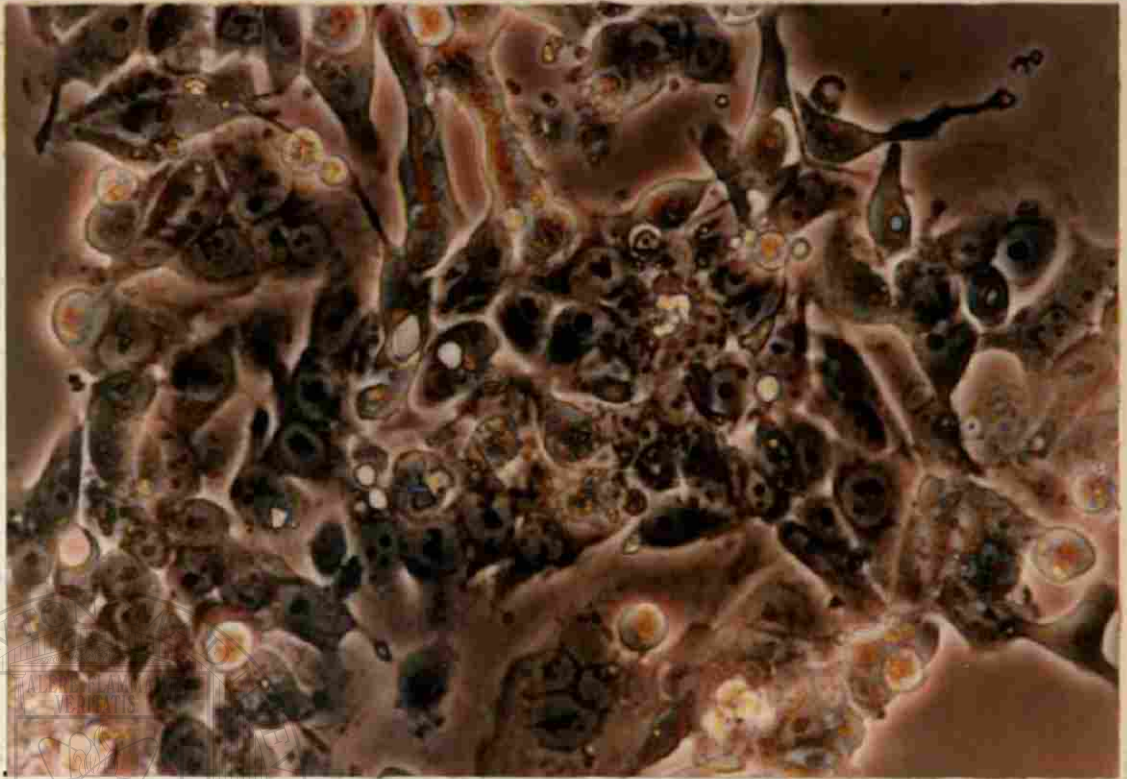
**Fig. 14a** Carcinoma pulmonar de células pequeñas NCI-H69.  
**Vincristina 0.2 mcgr/ml.**



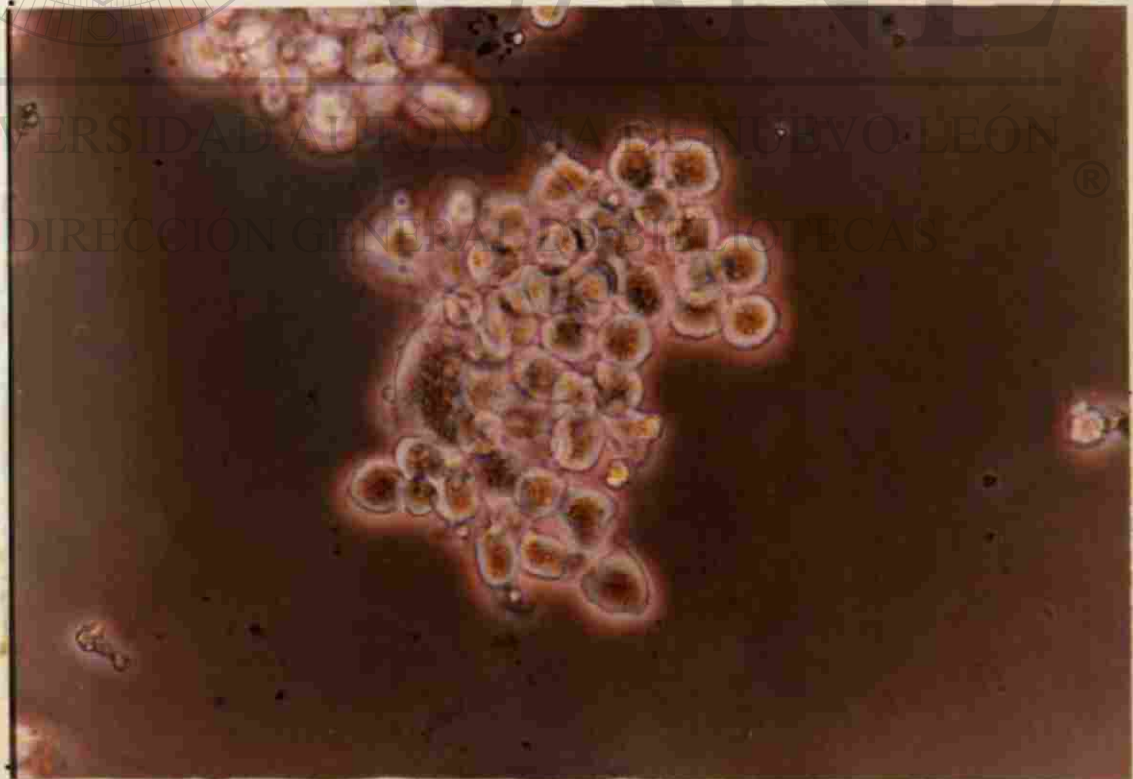
**Fig. 15' Células de Colon. Control**



**Fig. 15a' Células de Colon. Vincristina 0.2 mcgr/ml.**



**Fig. 15 Adenocarcinoma de Colon LoVo. Control.**



**Fig. 15a Adenocarcinoma de Colon LoVo.  
Vincristina 0.2mcgr/ml.**





Fig. 16' Células de Chang. Control

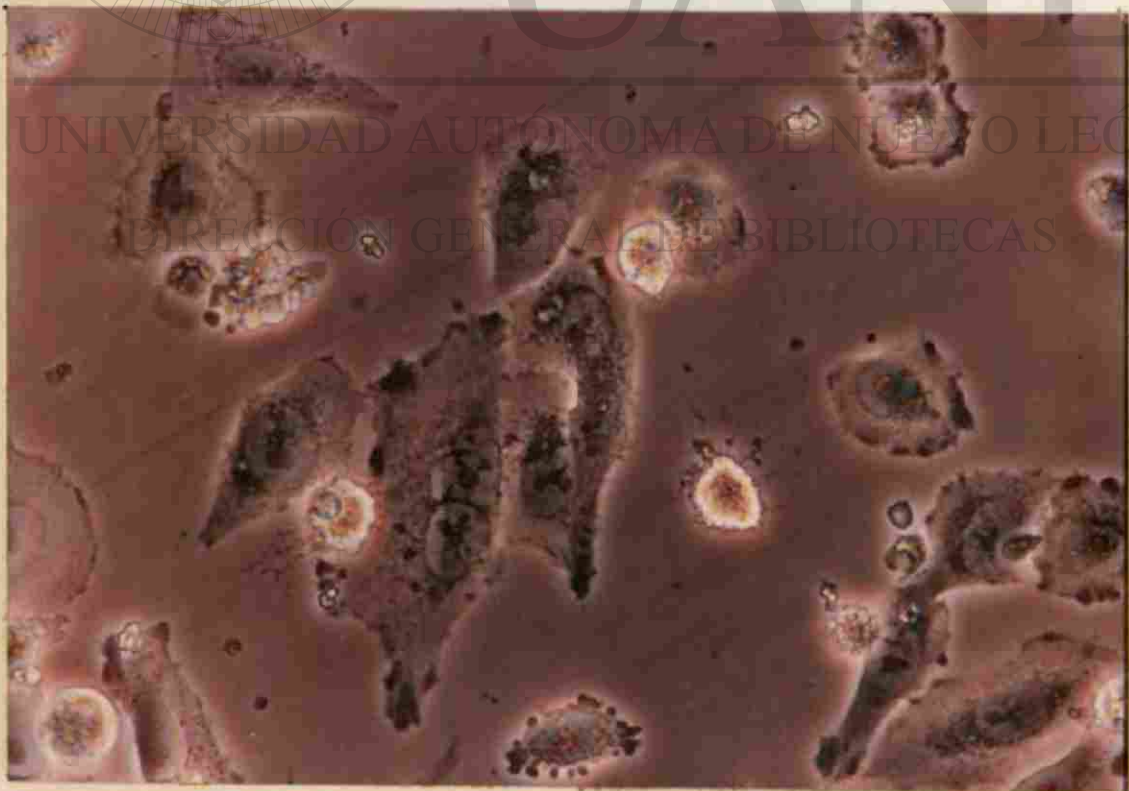
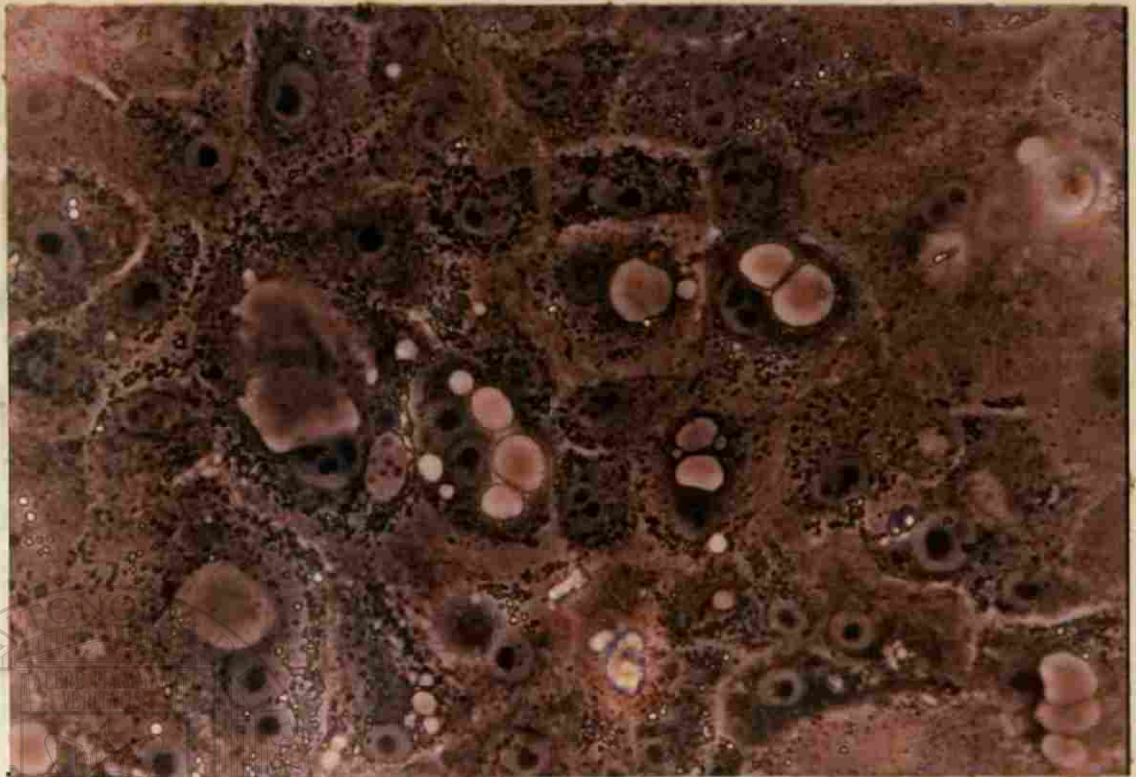
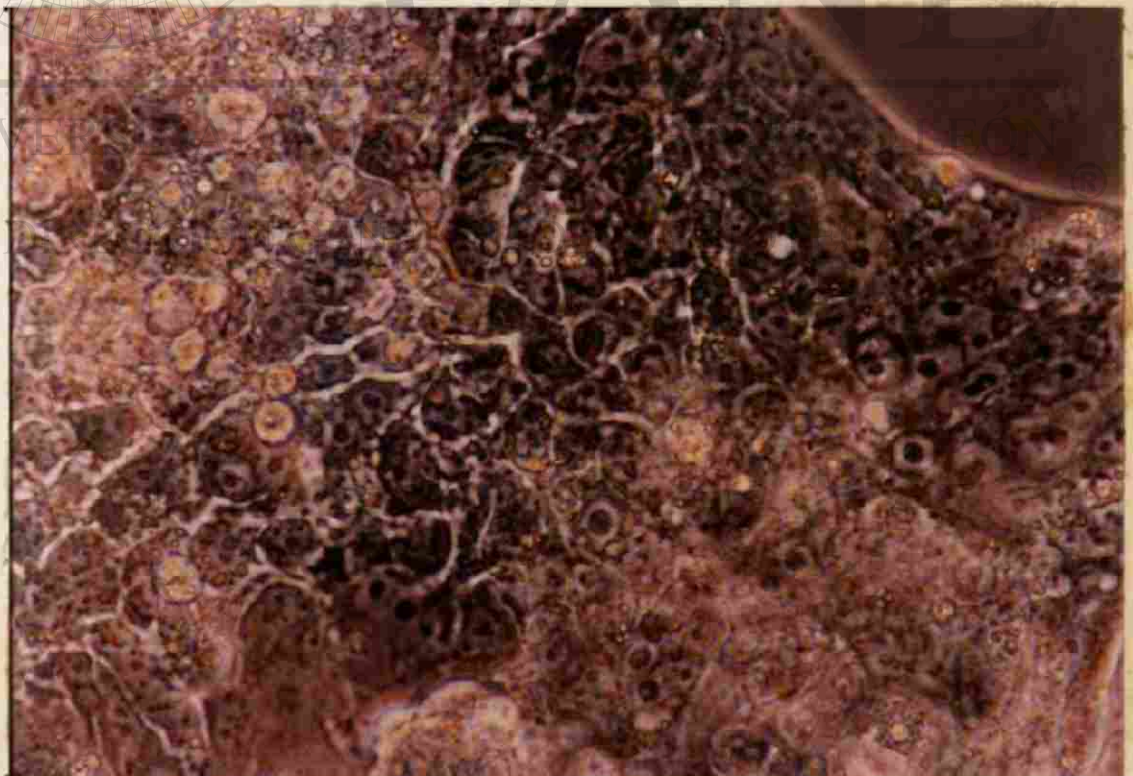


Fig. 16a' Células de Chang. 5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml.



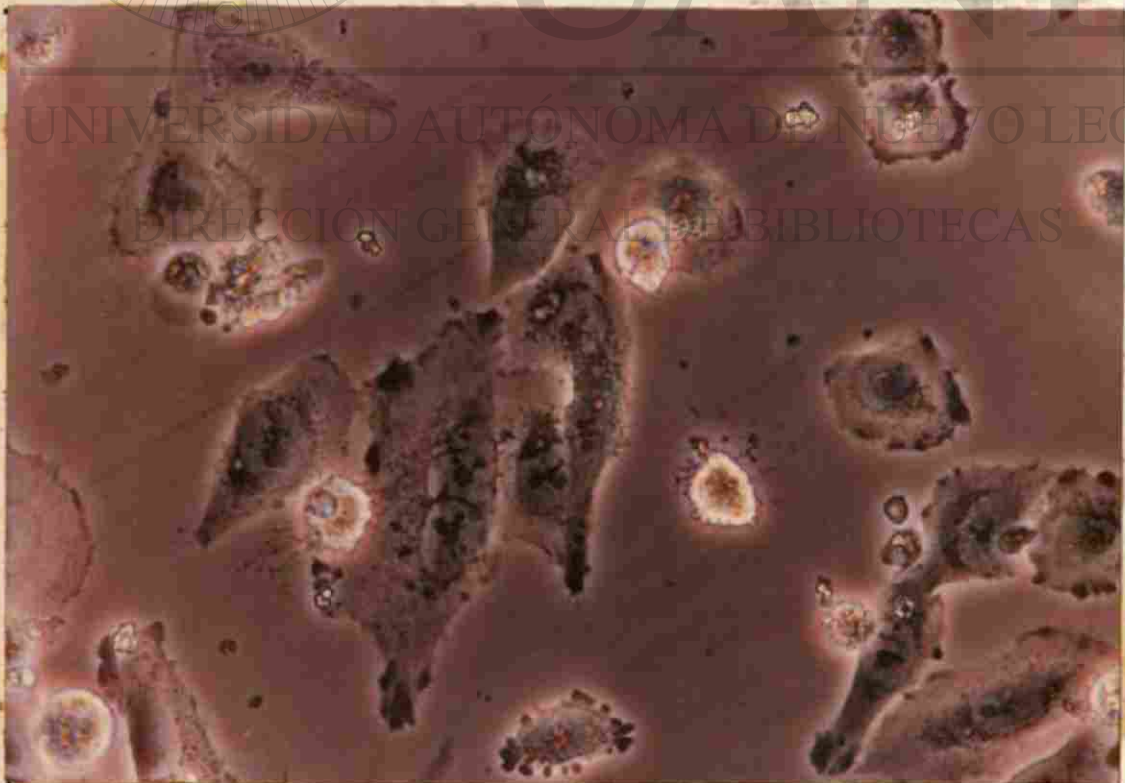
**Fig. 16 Hepatoma PLC/PRF/5. Control.**



**Fig. 16a Hepatoma PLC/PRF/5. 5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml.**



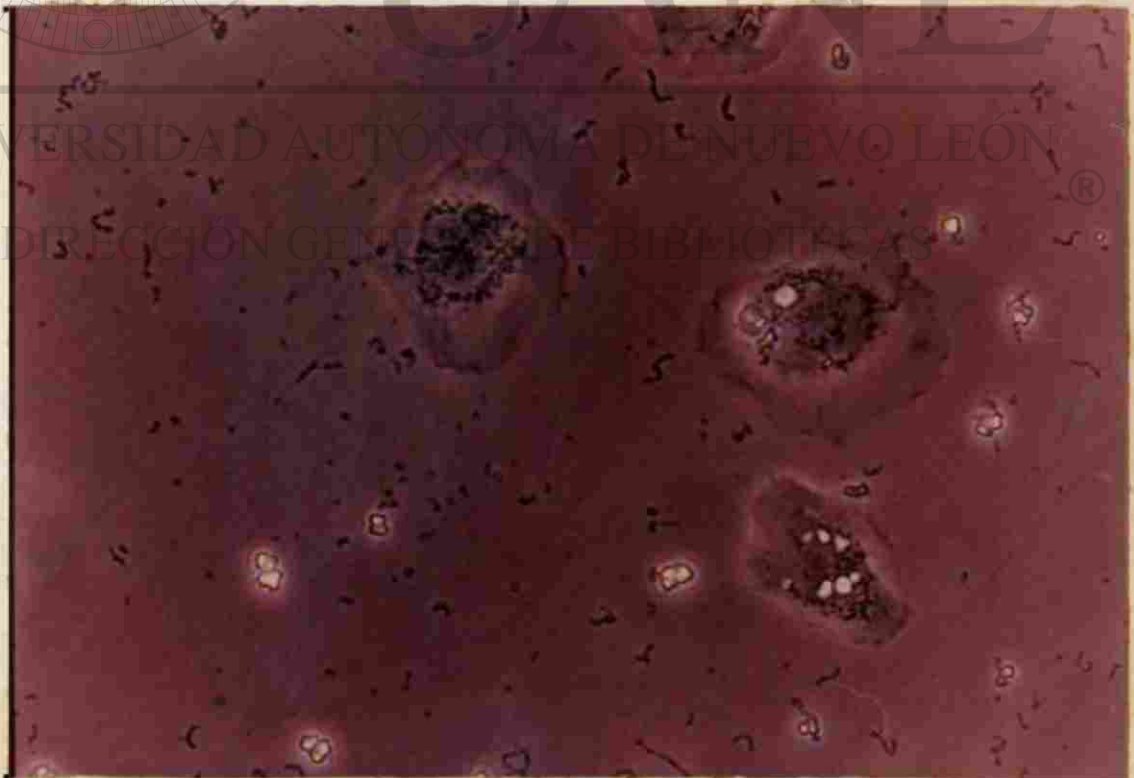
**Fig. 17'** Células de Chang. Control



**Fig. 17a'** Células de Chang. 5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml.



**Fig. 17 Hepatoma Hep 3B. Control.**



**Fig. 17a Hepatoma Hep 3B. 5-Fiuoruracilo 100 mcgr/ml.**

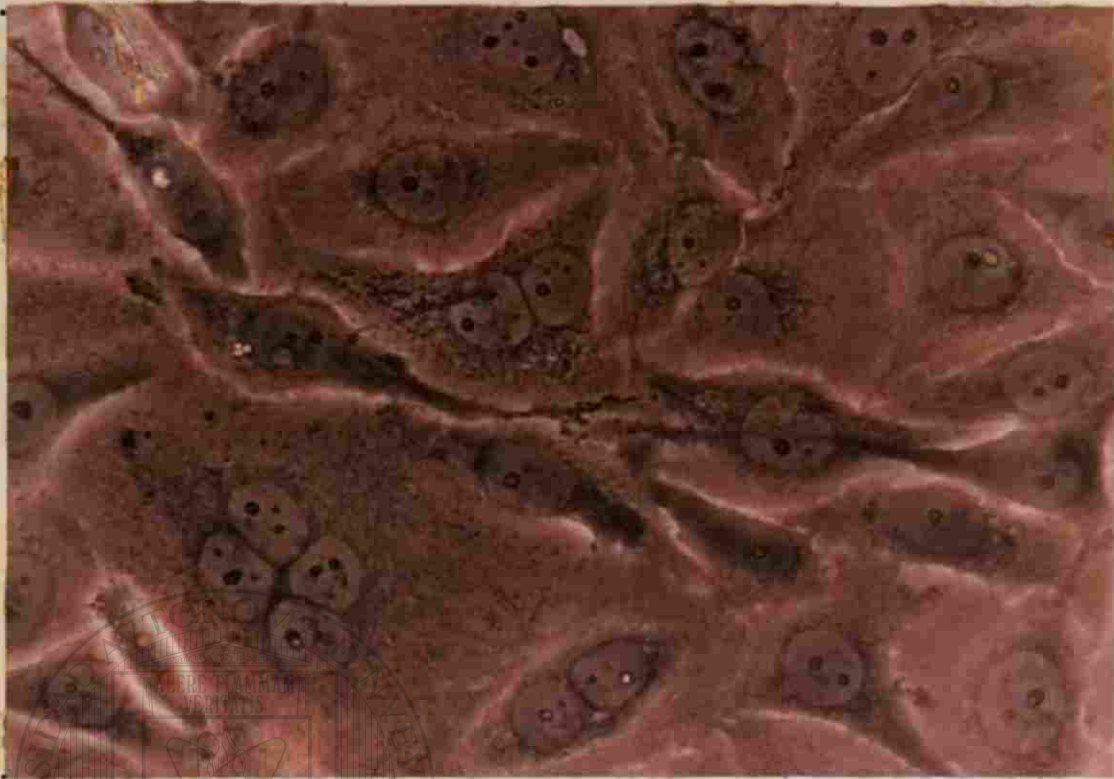


Fig. 18' Células de Chang. Control

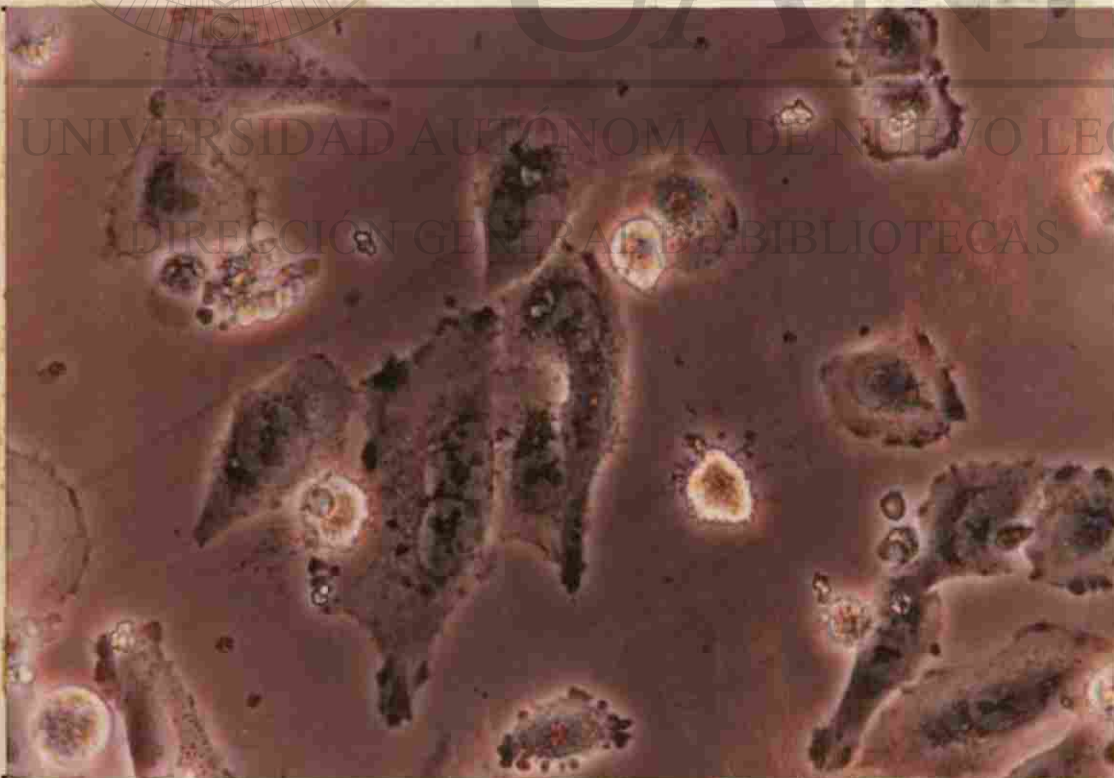
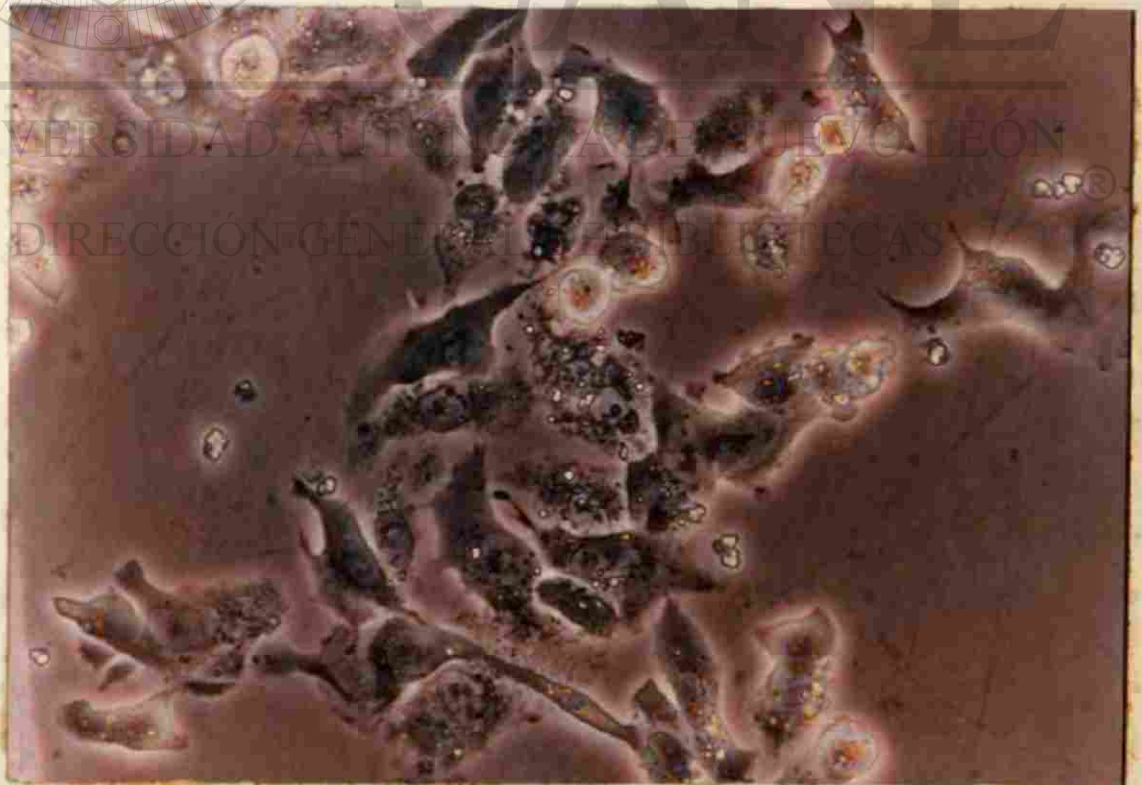


Fig. 18a' Células de Chang. 5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml.



**Fig. 18 Hepatoma Hep G2. Control.**



**Fig. 18a Hepatoma Hep G2. 5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml.**

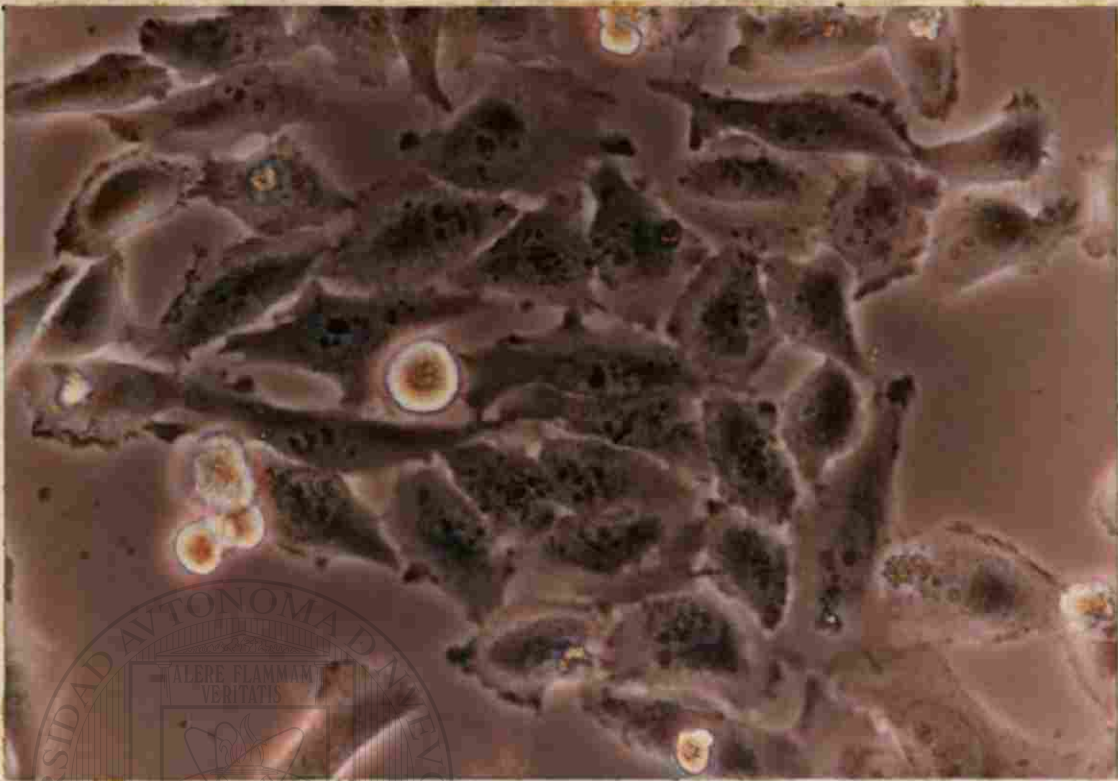
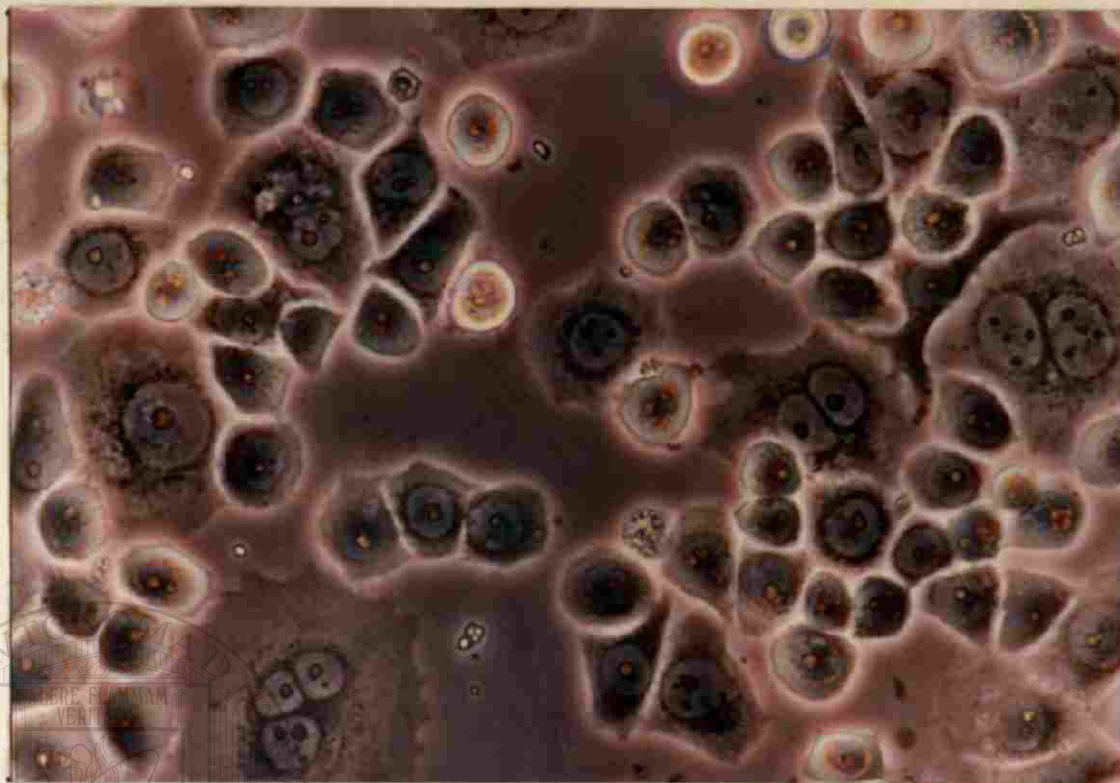


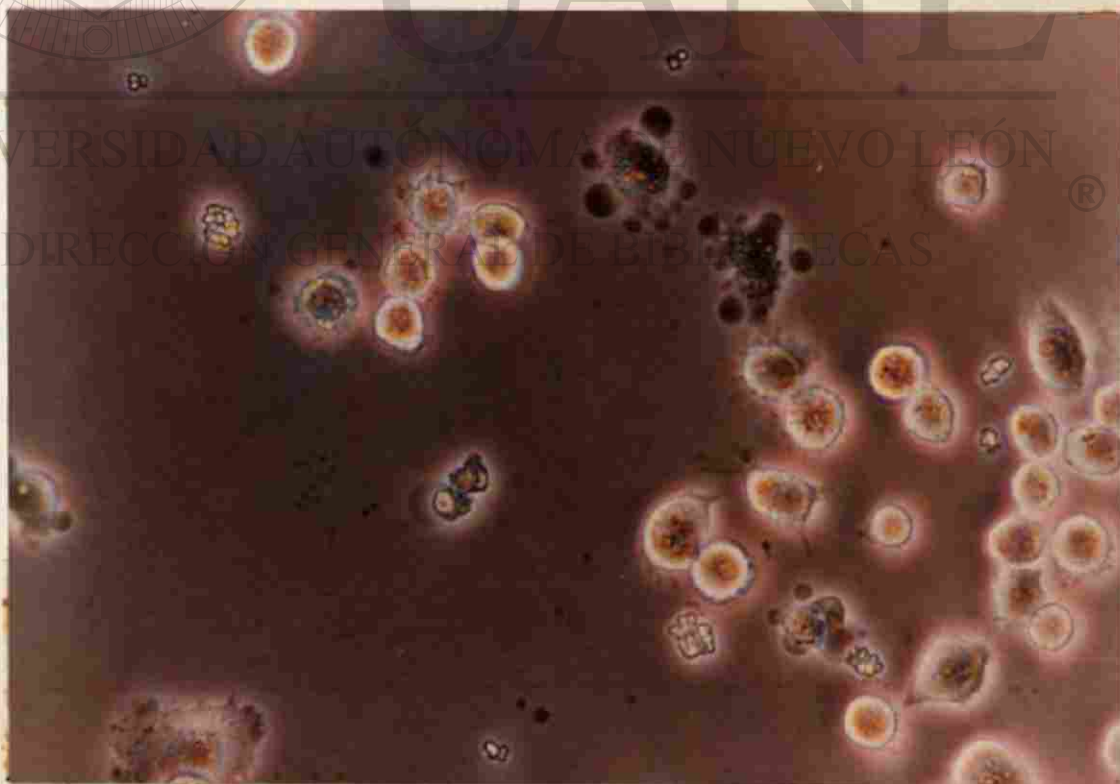
Fig. 19' Células de Pulmón. Control



Fig. 19a' Células de Pulmón. 5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml.



**Fig. 19** Carcinoma broncogénico ChaGoK-1. Control.



**Fig. 19a** Carcinoma broncogénico ChaGoK-1.  
5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml.



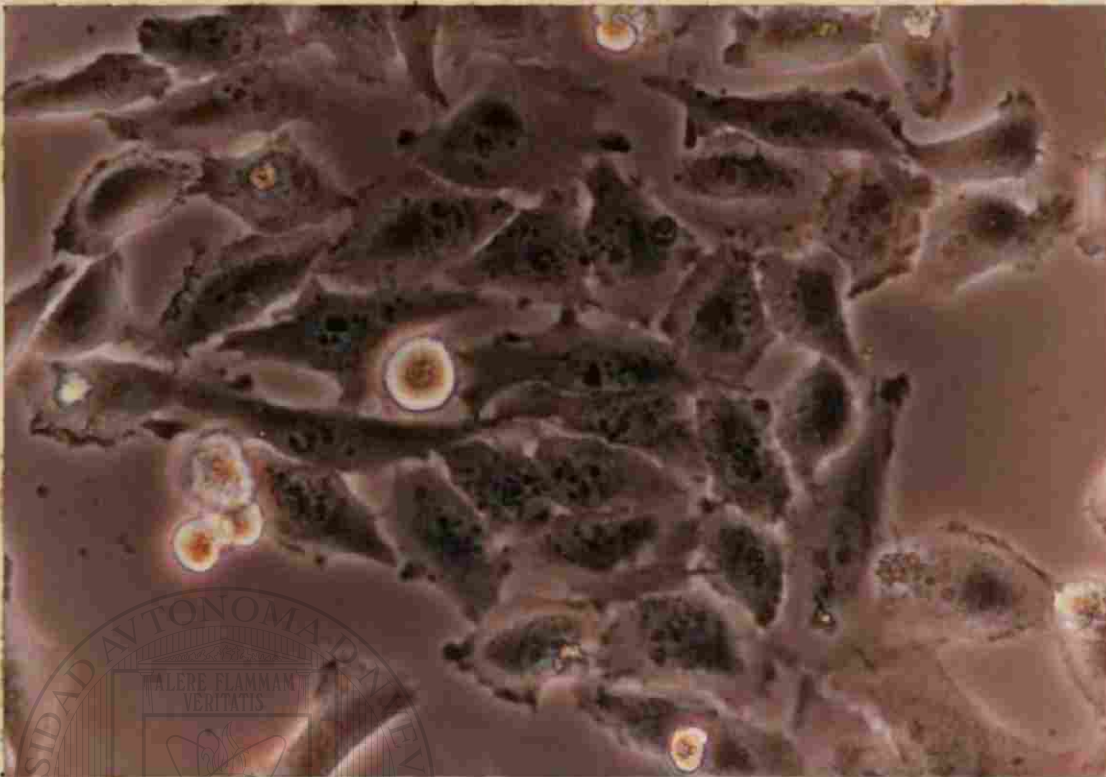


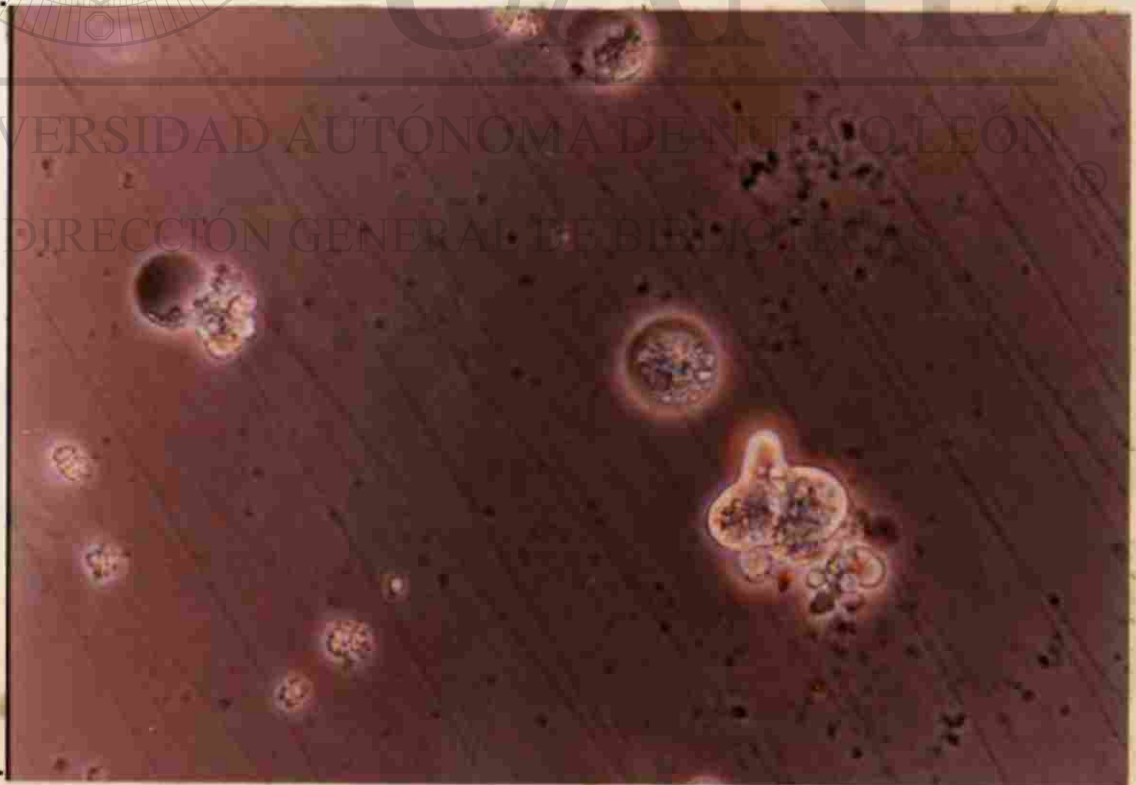
Fig. 20' Células de Pulmón. Control



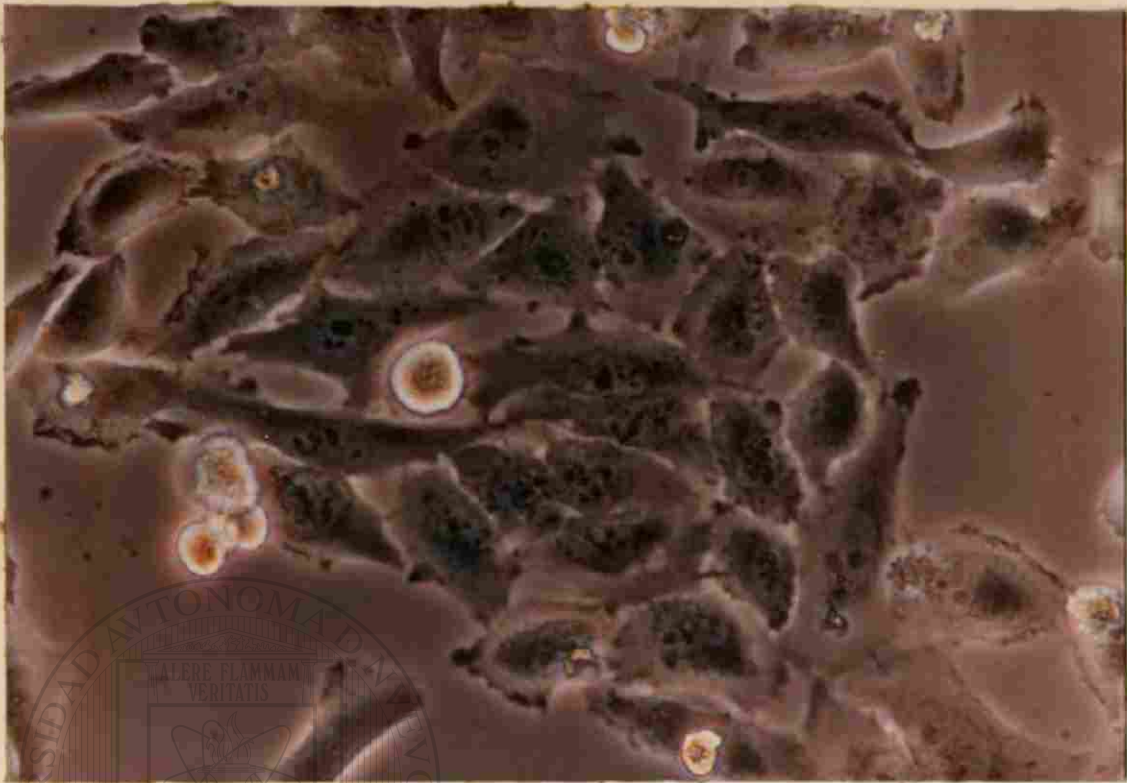
Fig. 20a' Células de Pulmón. 5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml.



**Fig. 20 Adenocarcinoma pulmonar Calu-3. Control.**



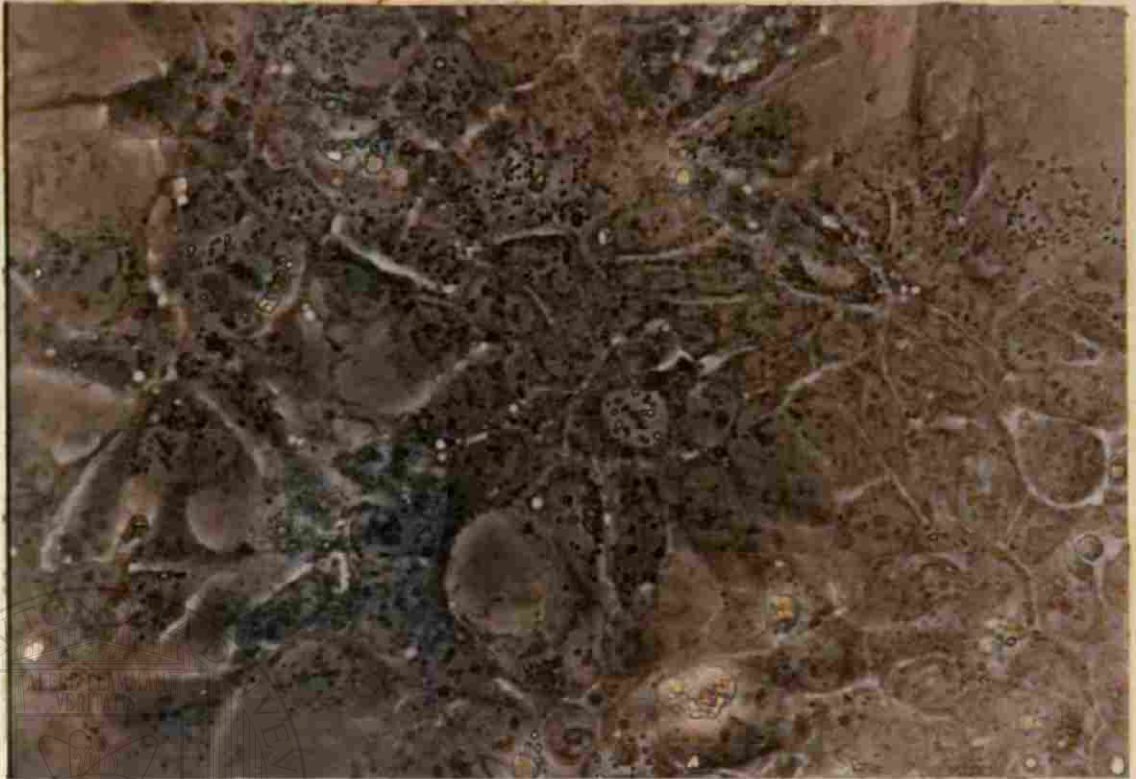
**Fig. 20a Adenocarcinoma pulmonar Calu-3.  
5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml.**



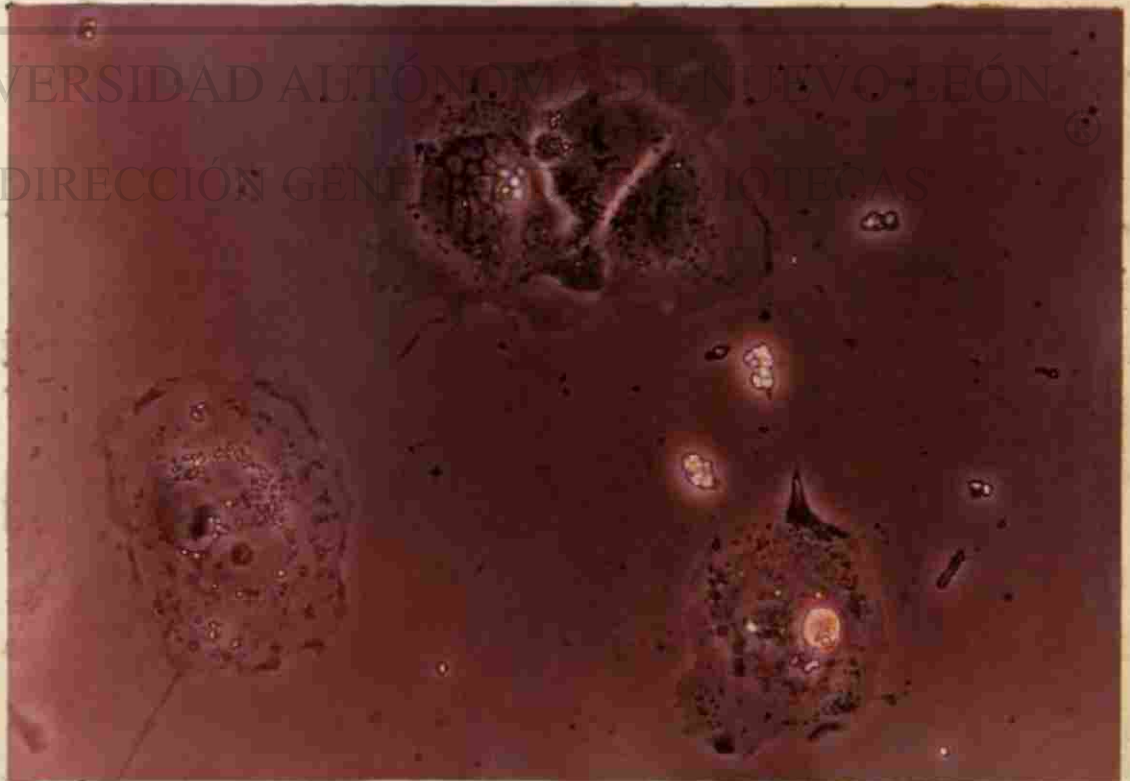
**Fig. 21' Células de Pulmón. Control**



**Fig. 21a' Células de Pulmón. 5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml.**



**Fig. 21** Carcinoma pulmonar de células escamosas SK-Mes-1.  
**Control.**



**Fig. 21a** Carcinoma pulmonar de células escamosas SK-Mes-1.  
**5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml.**

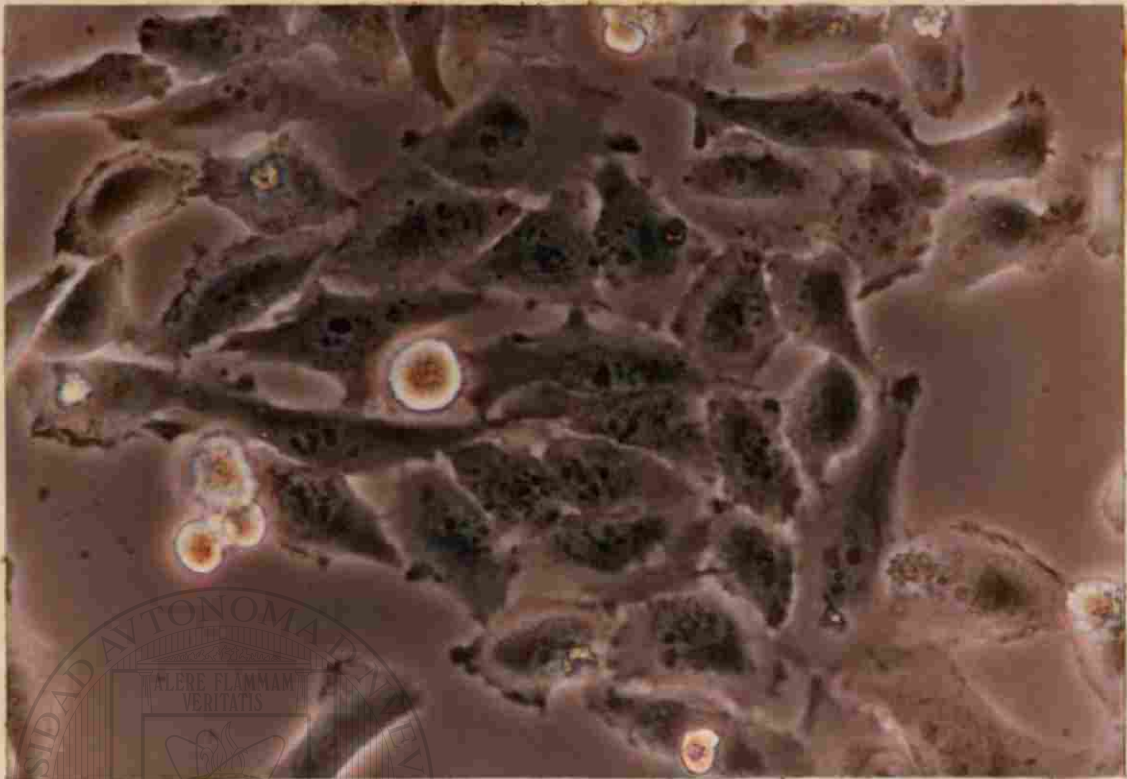


Fig. 22' Células de Pulmón. Control

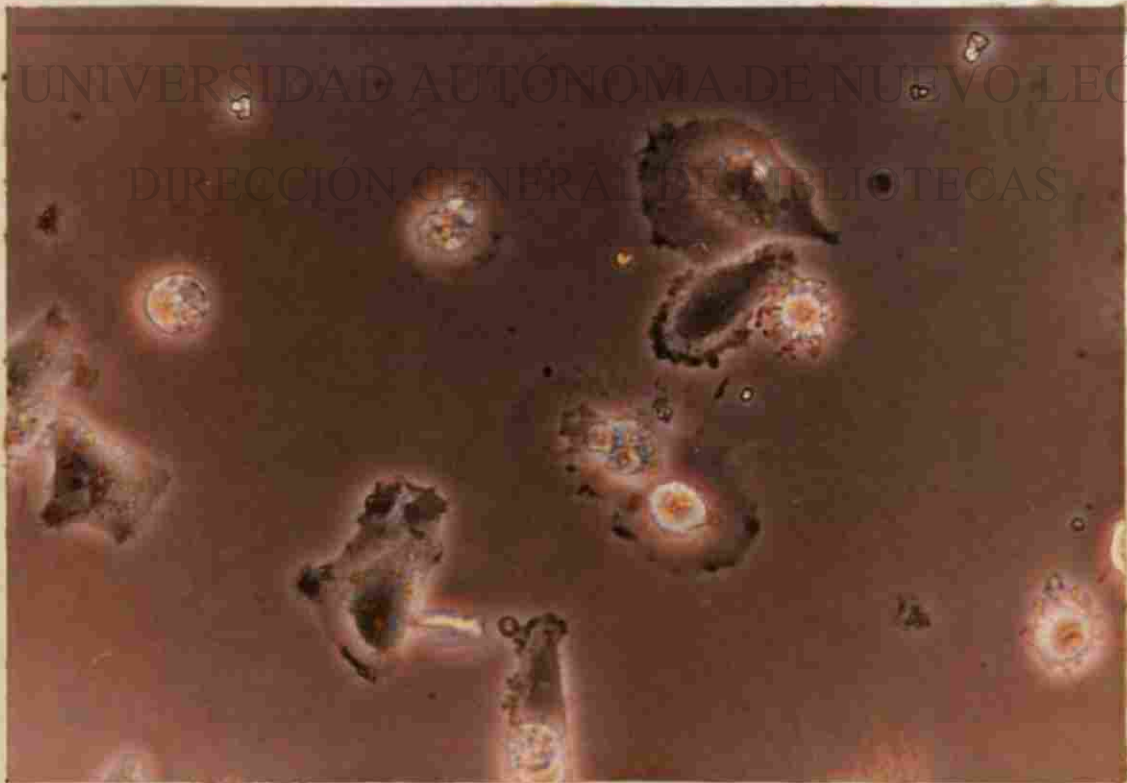
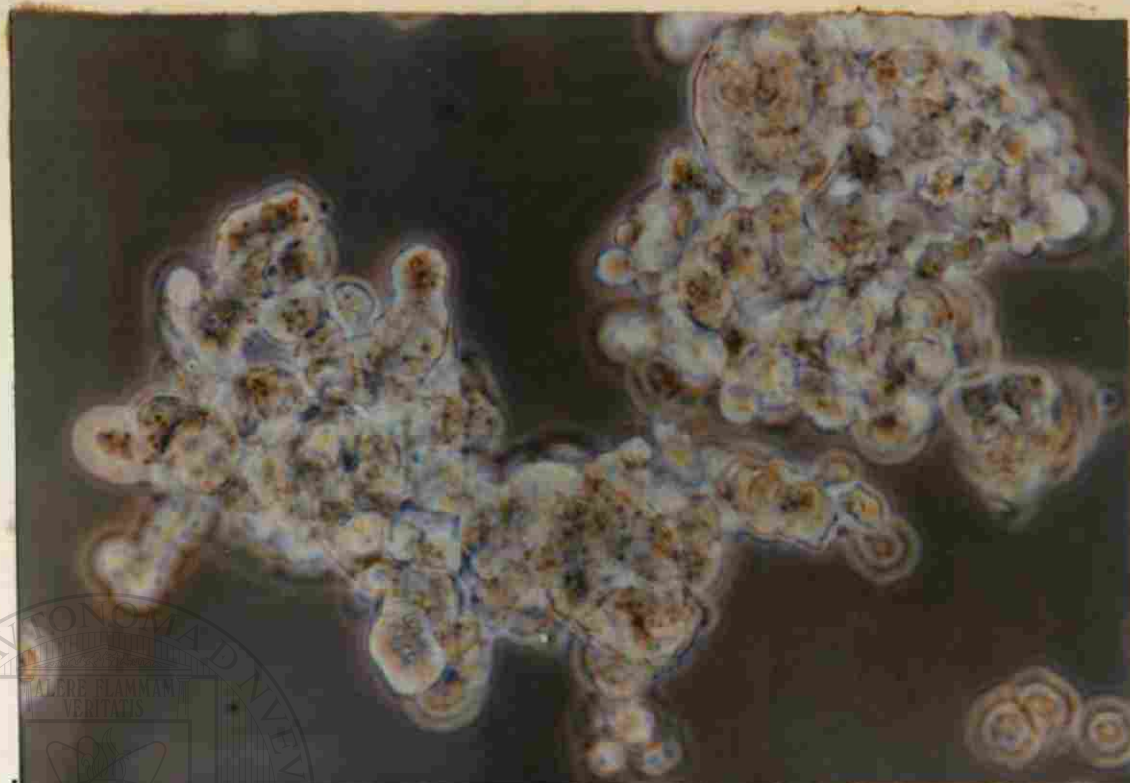
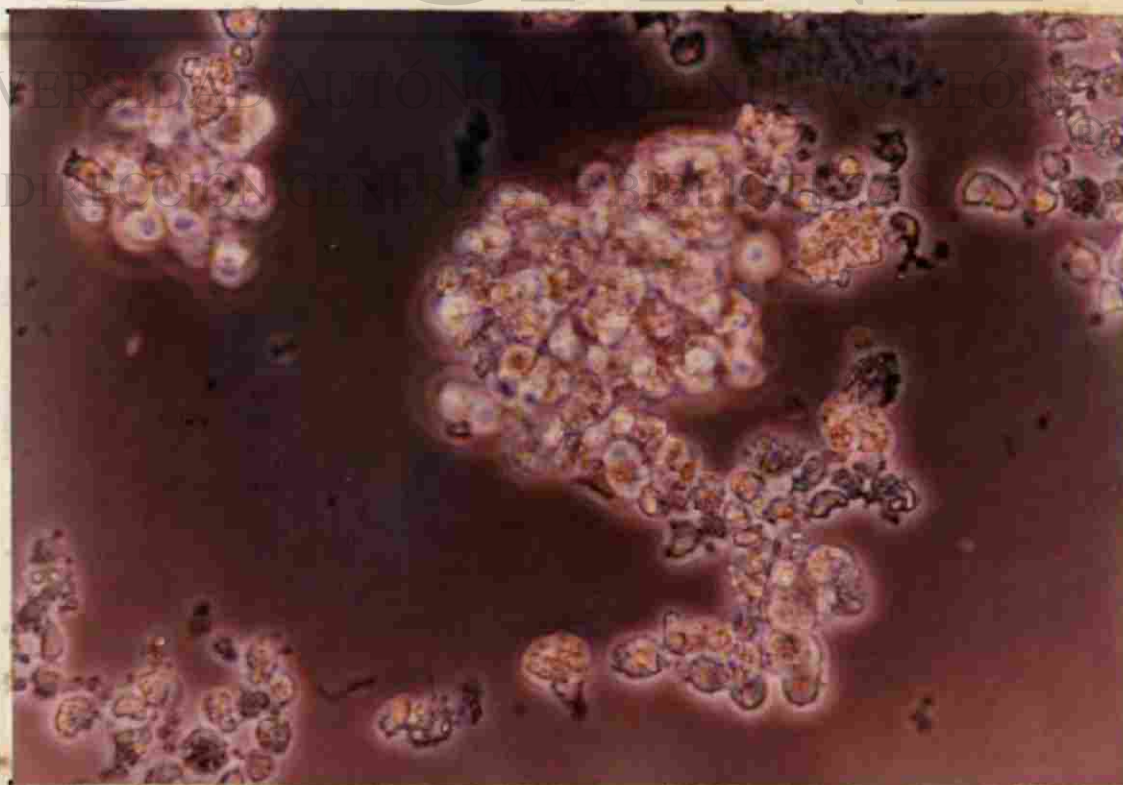


Fig. 22a' Células de Pulmón. 5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml.



**Fig. 22** Carcinoma pulmonar de células pequeñas NCI-H69.  
**Control.**



**Fig. 22a** Carcinoma pulmonar de células pequeñas NCI-H69.  
**5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml.**

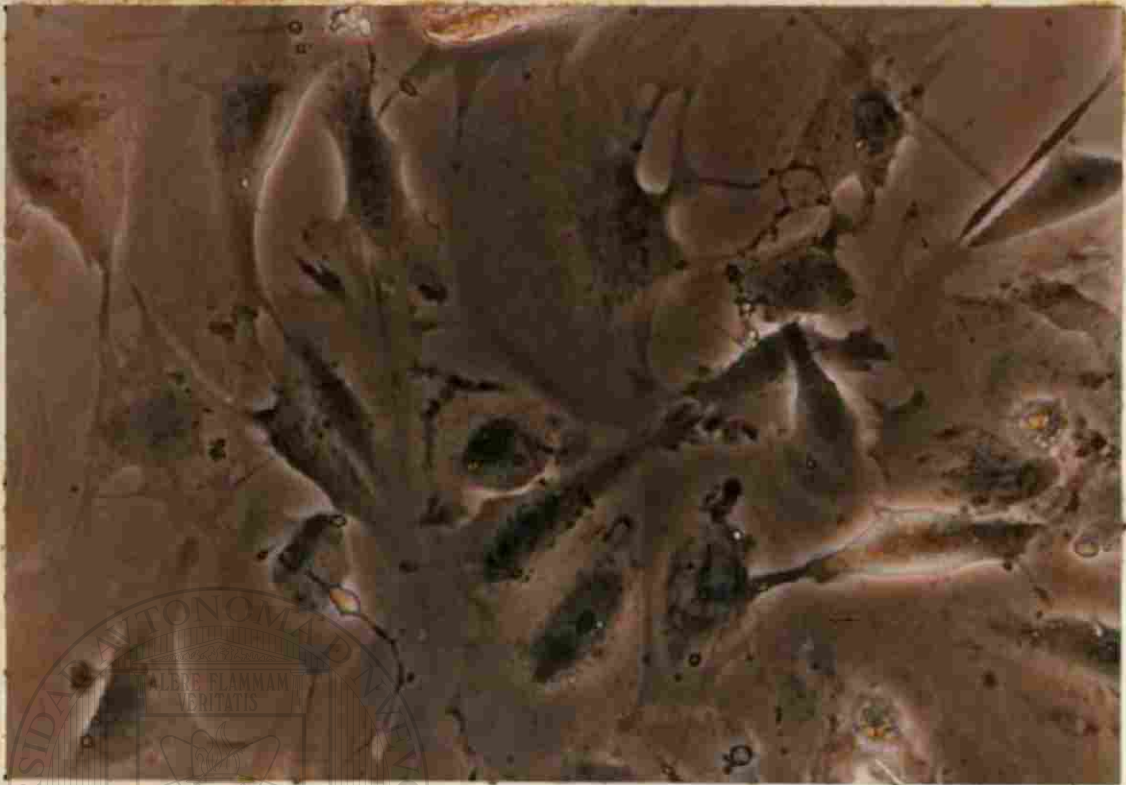
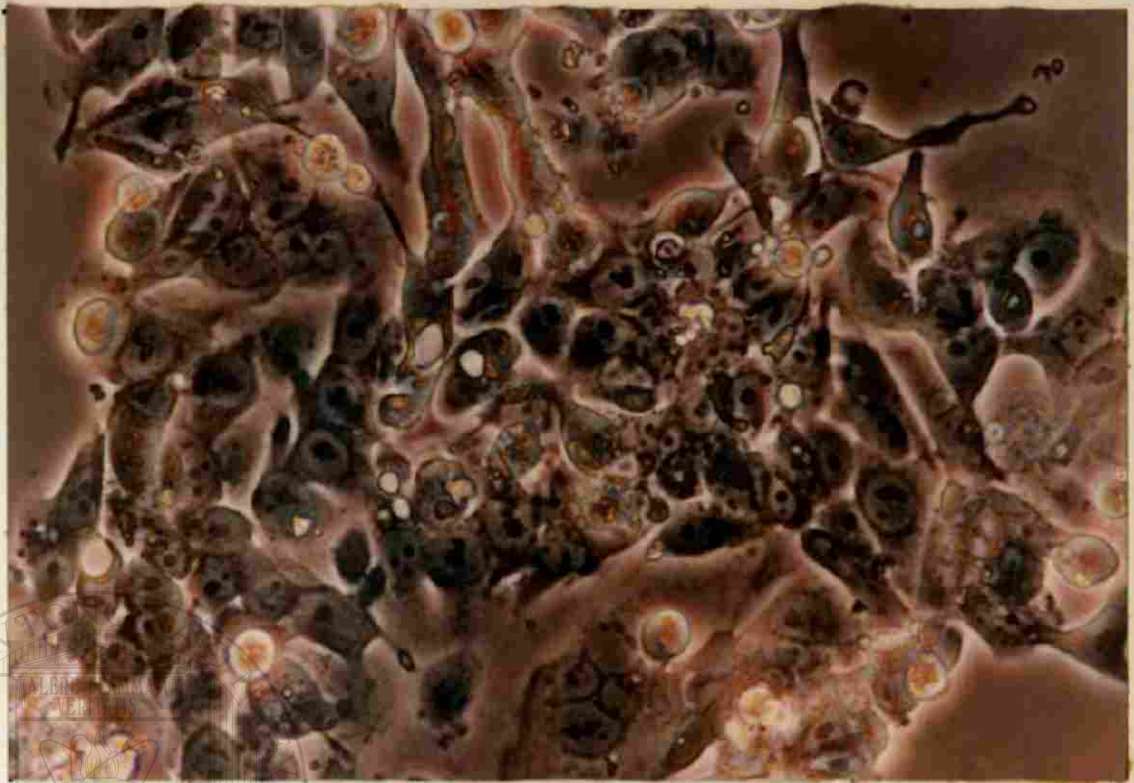


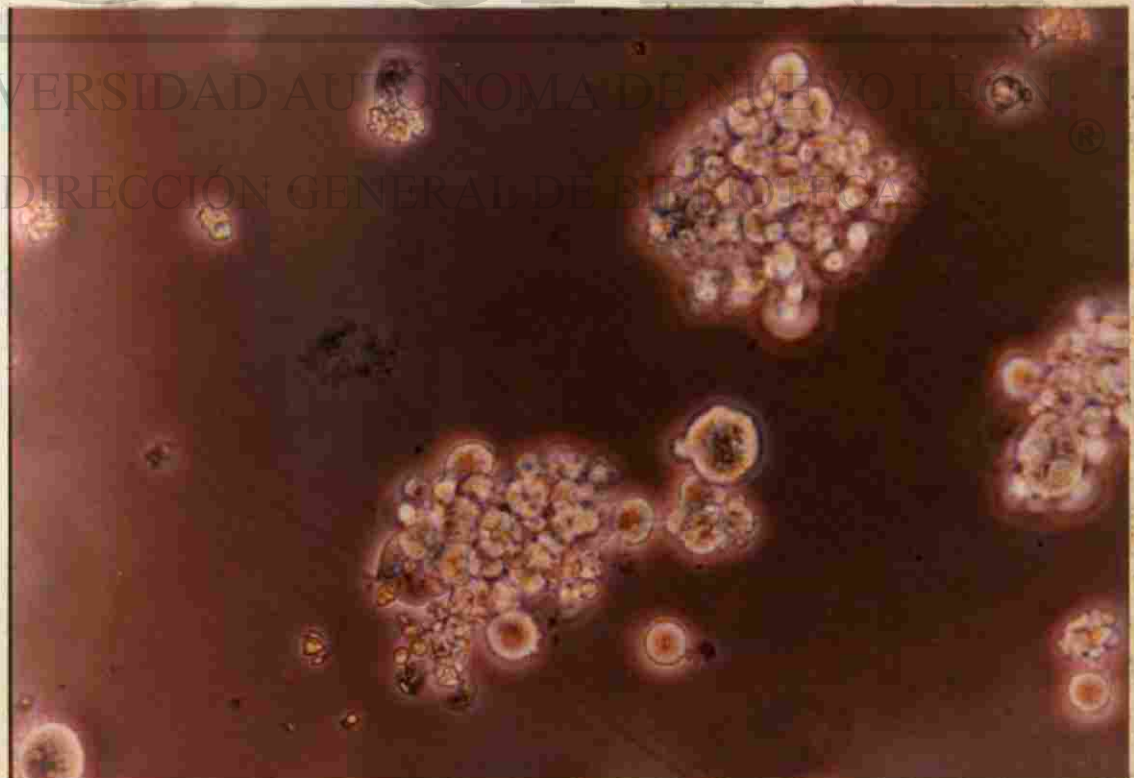
Fig. 23' Células de Colon. Control



Fig. 23a' Células de Colon. 5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml.



**Fig. 23 Adenocarcinoma de Colon LoVo. Control.**



**Fig. 23a Adenocarcinoma de Colon LoVo.  
5-Fluoruracilo 100 mcgr/ml.**



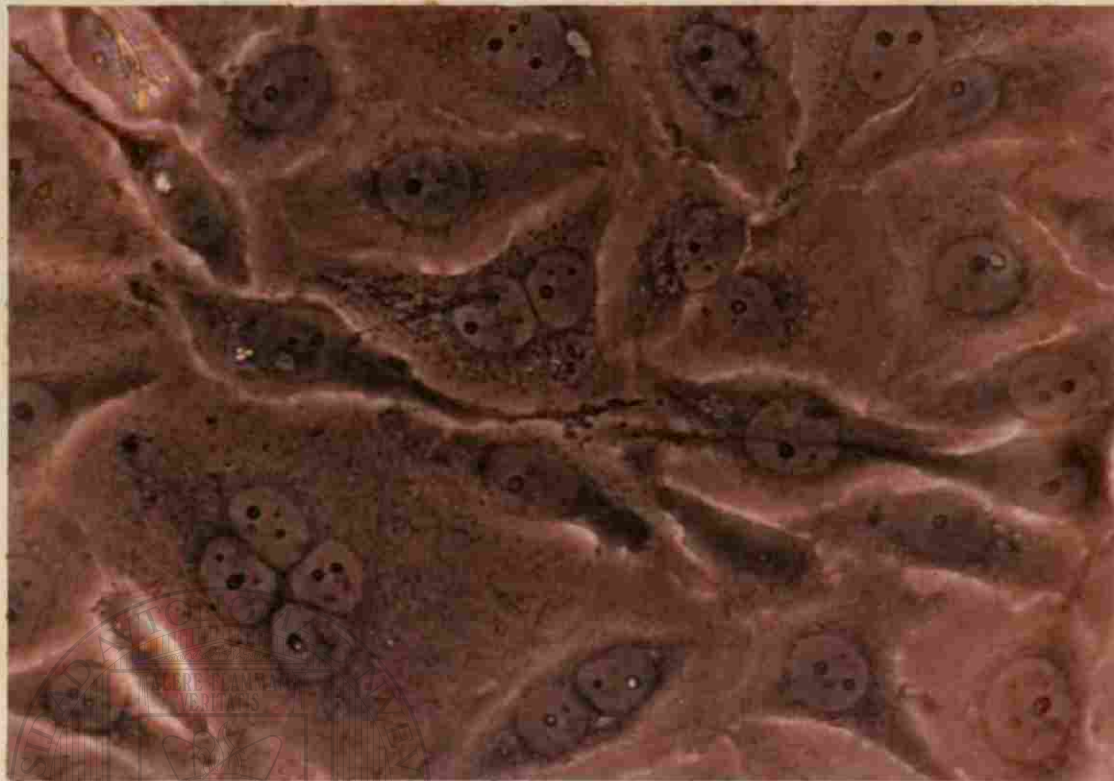


Fig. 24' Células de Chang. Control

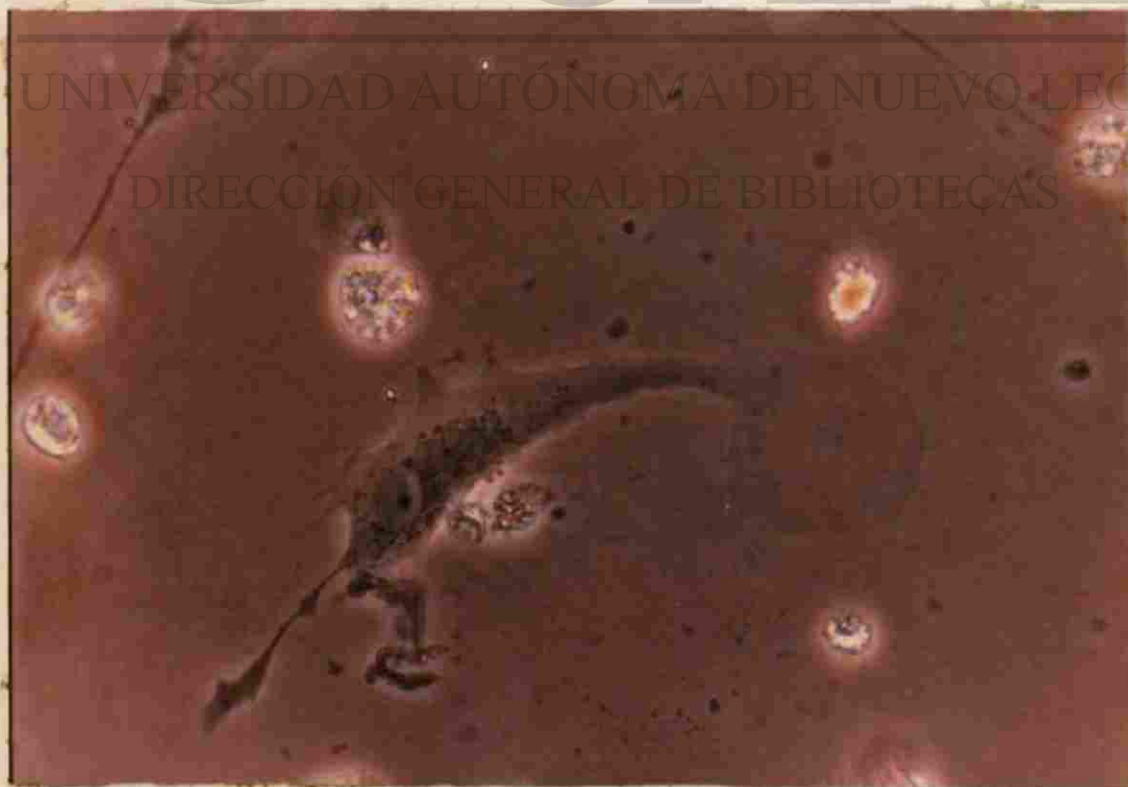
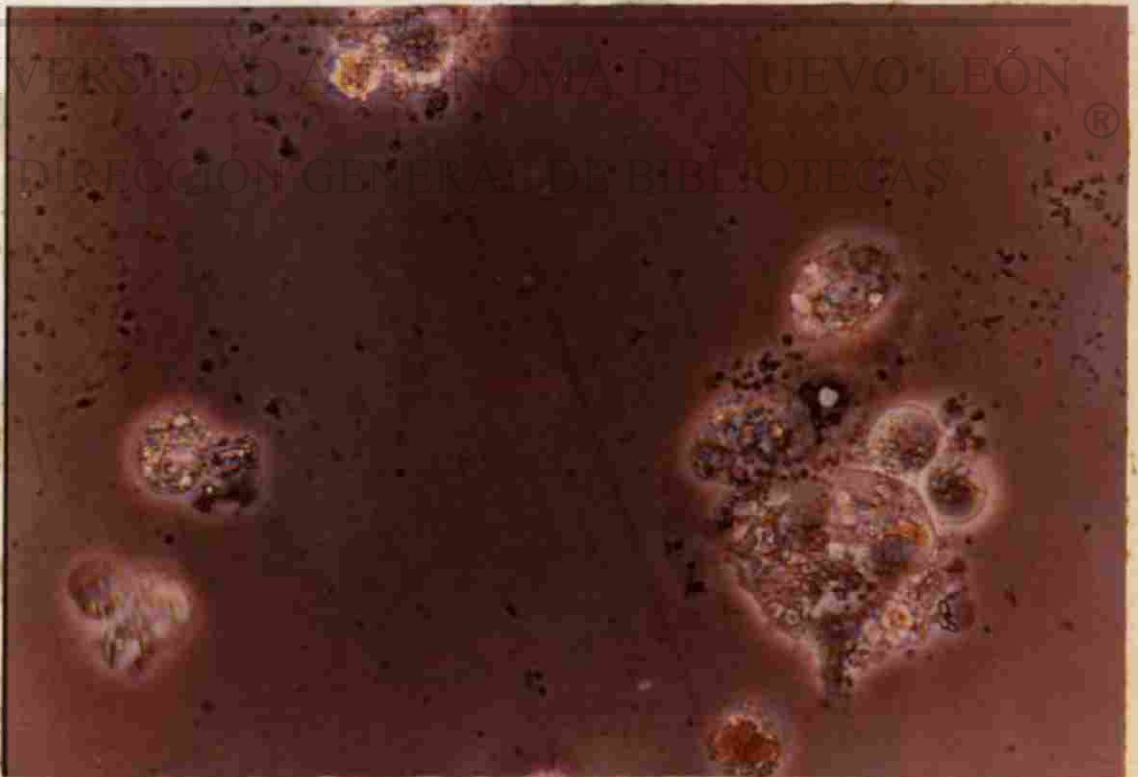


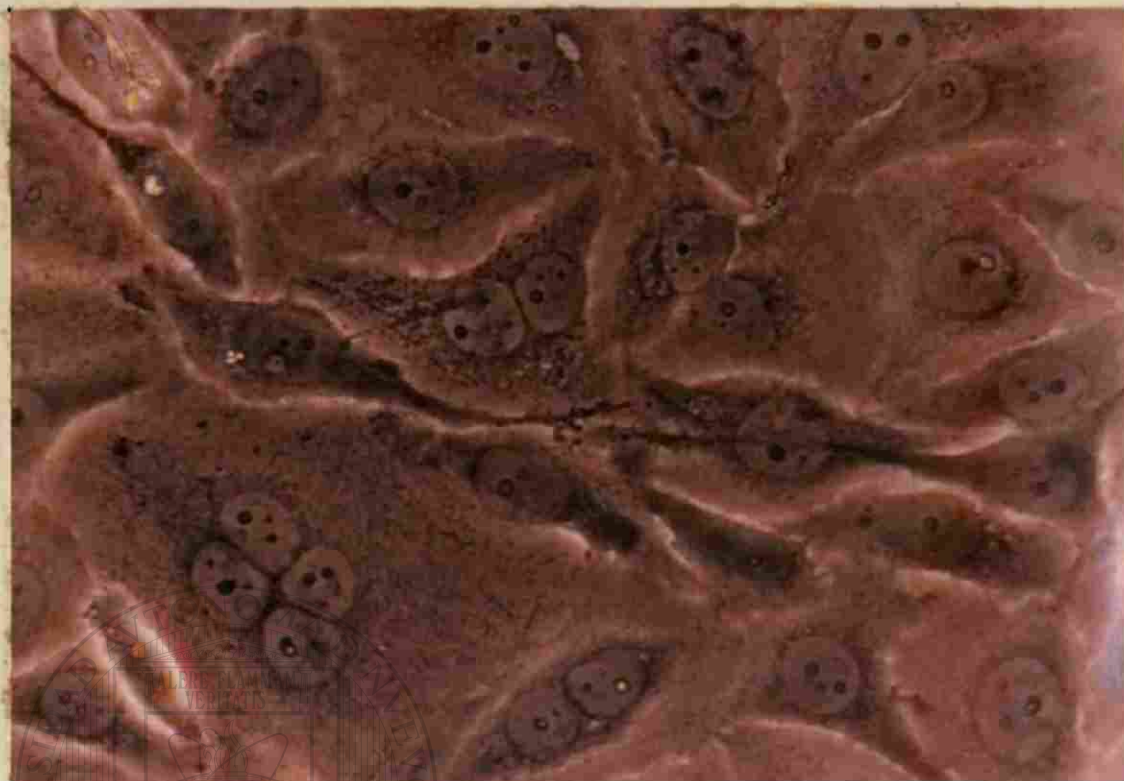
Fig. 24a' Células de Chang. Doxorubicina 1.6 mcgr/ml.



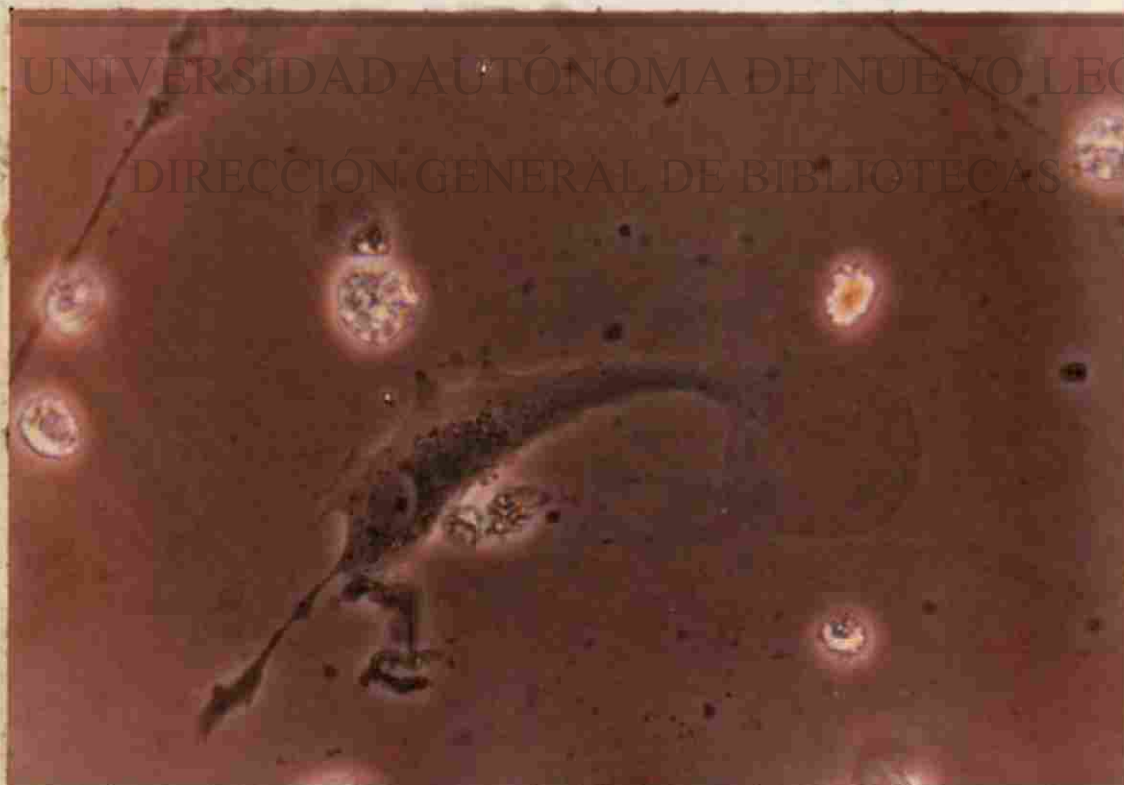
**Fig. 24 Hepatoma PLC/PRF/5. Control.**



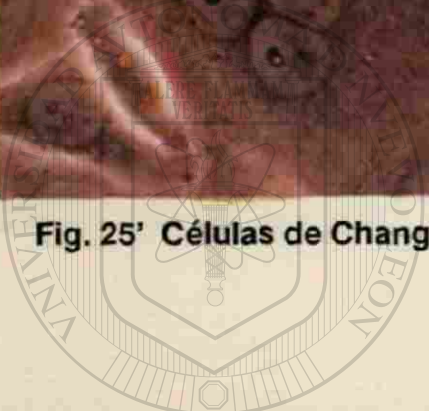
**Fig. 24a Hepatoma PLC/PRF/5. Doxorubicina 1.6 mcgr/ml.**



**Fig. 25' Células de Chang. Control**



**Fig. 25a' Células de Chang. Doxorubicina 1.6 mcgr/ml.**



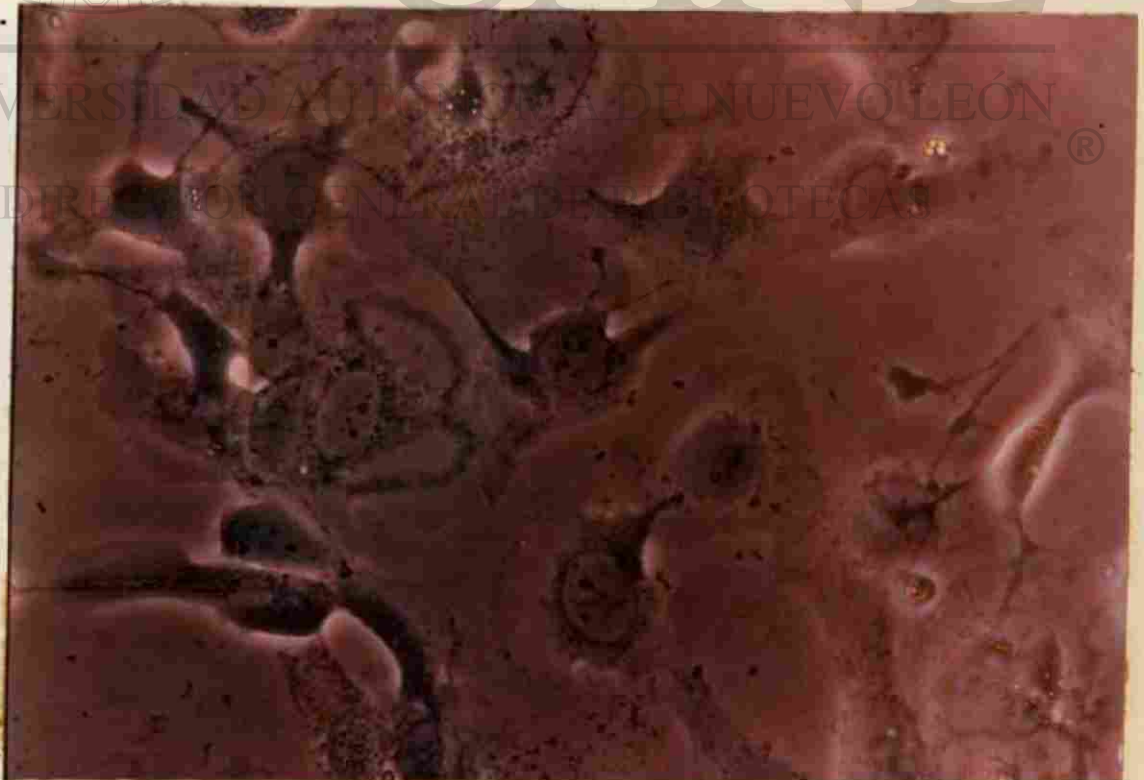
UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

®



**Fig. 25 Hepatoma Hep 3B. Control.**



**Fig. 25a Hepatoma Hep 3B. Doxorubicina 1.6 mcgr/ml.**



Fig. 26' Células de Chang. Control

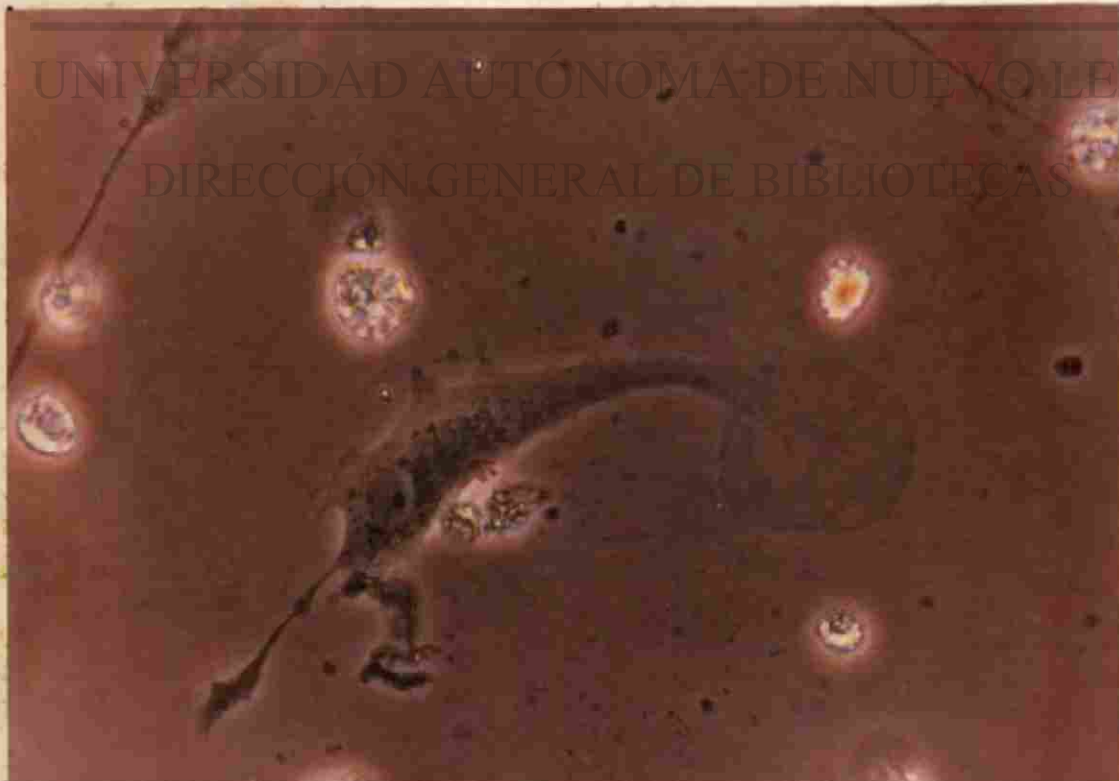
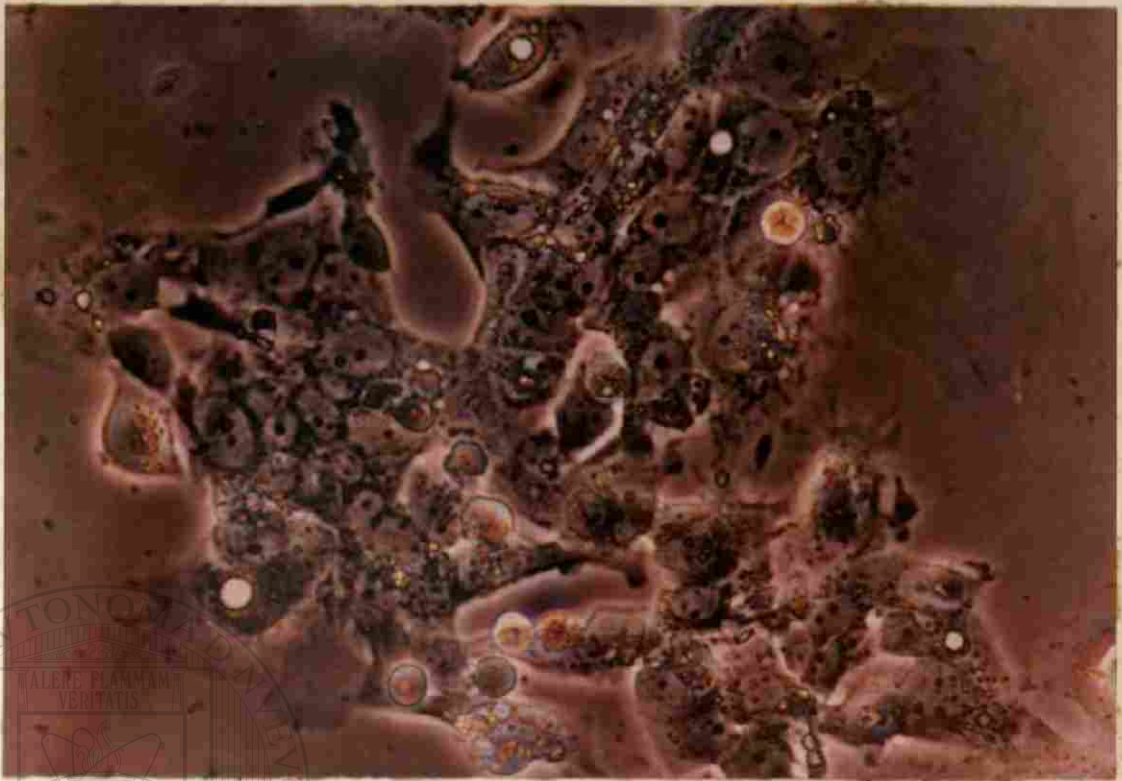


Fig. 26a' Células de Chang. Doxorubicina 1.6 mcgr/ml.



**Fig. 26 Hepatoma Hep G2. Control.**



**Fig. 26a Hepatoma Hep G2. Doxorubicina 1.6 mcgr/ml.**

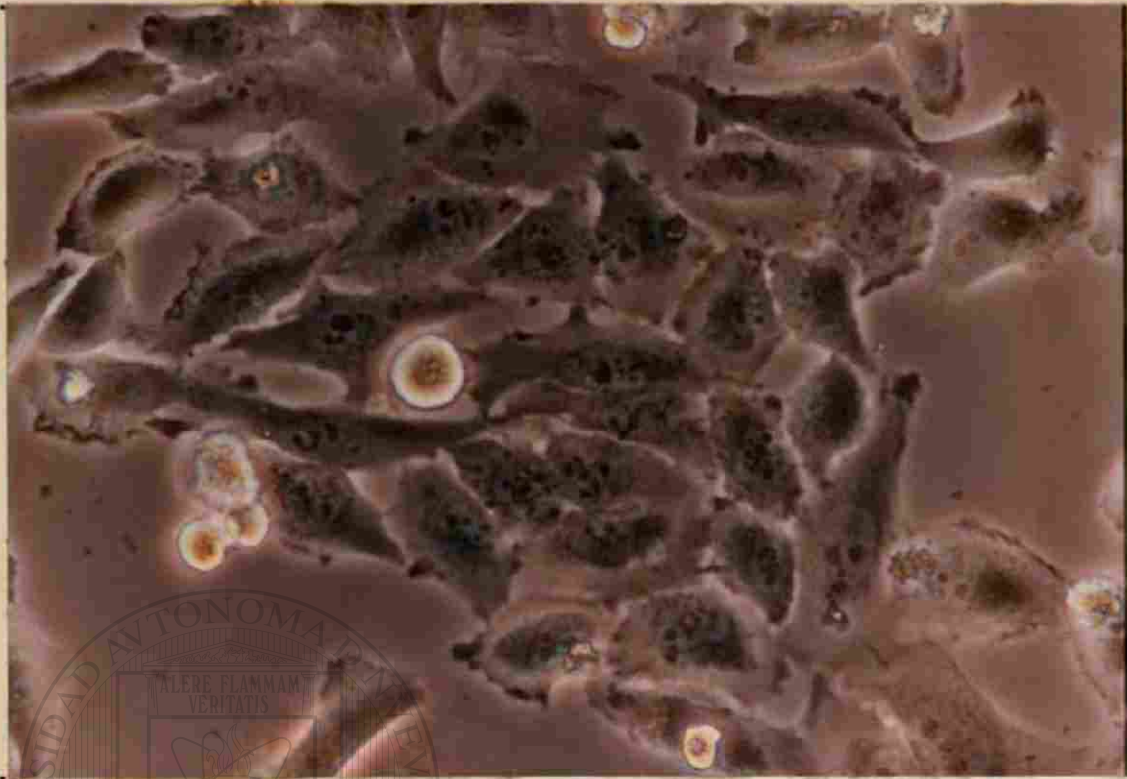
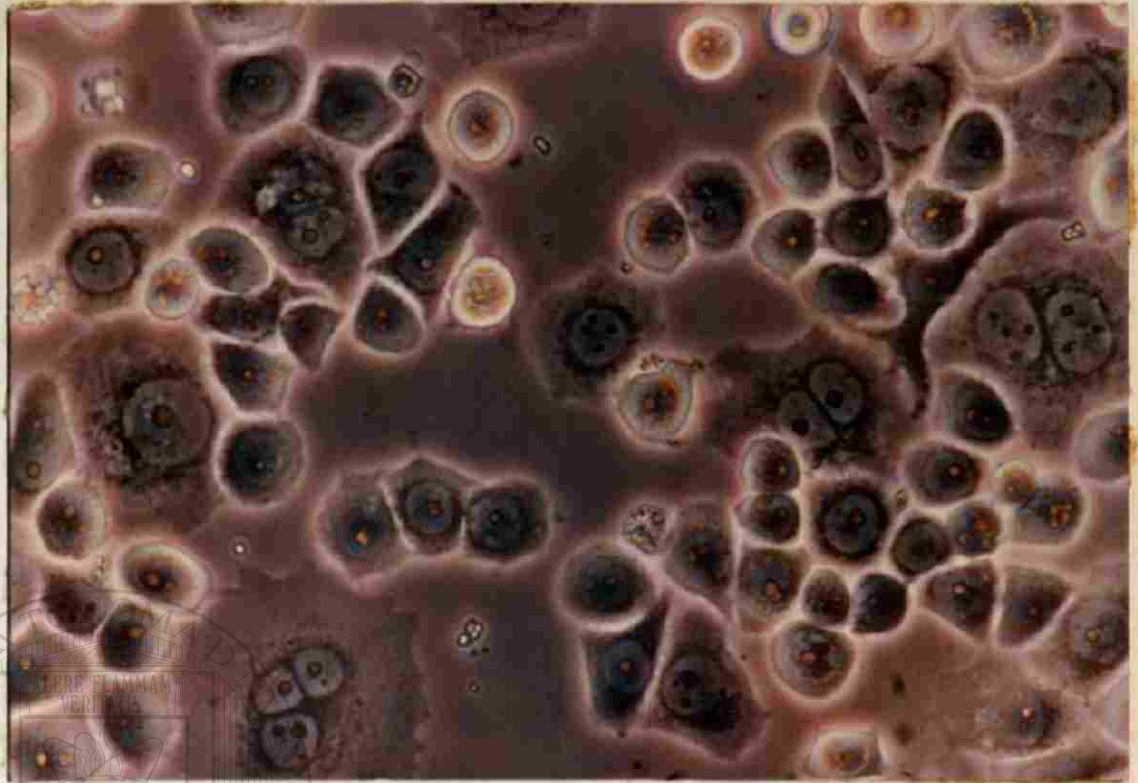


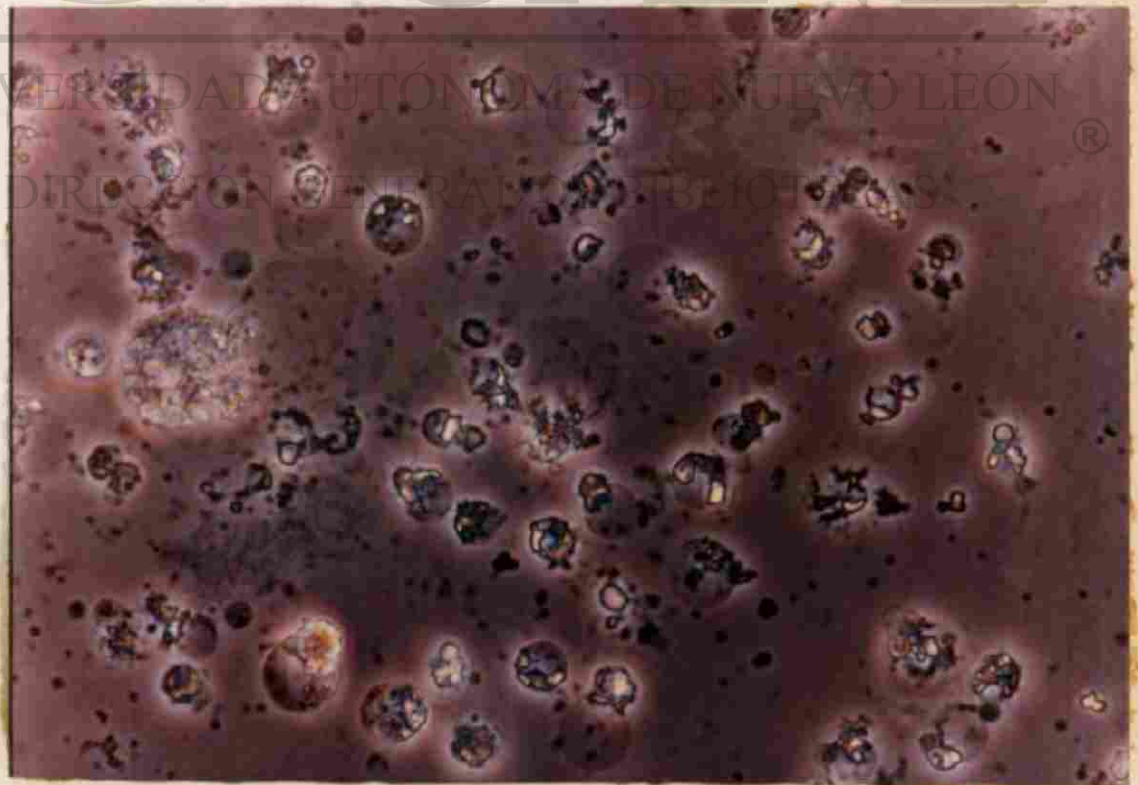
Fig. 27' Células de Pulmón. Control



Fig. 27a' Células de Pulmón. Doxorubicina 1.6 mcgr/ml.

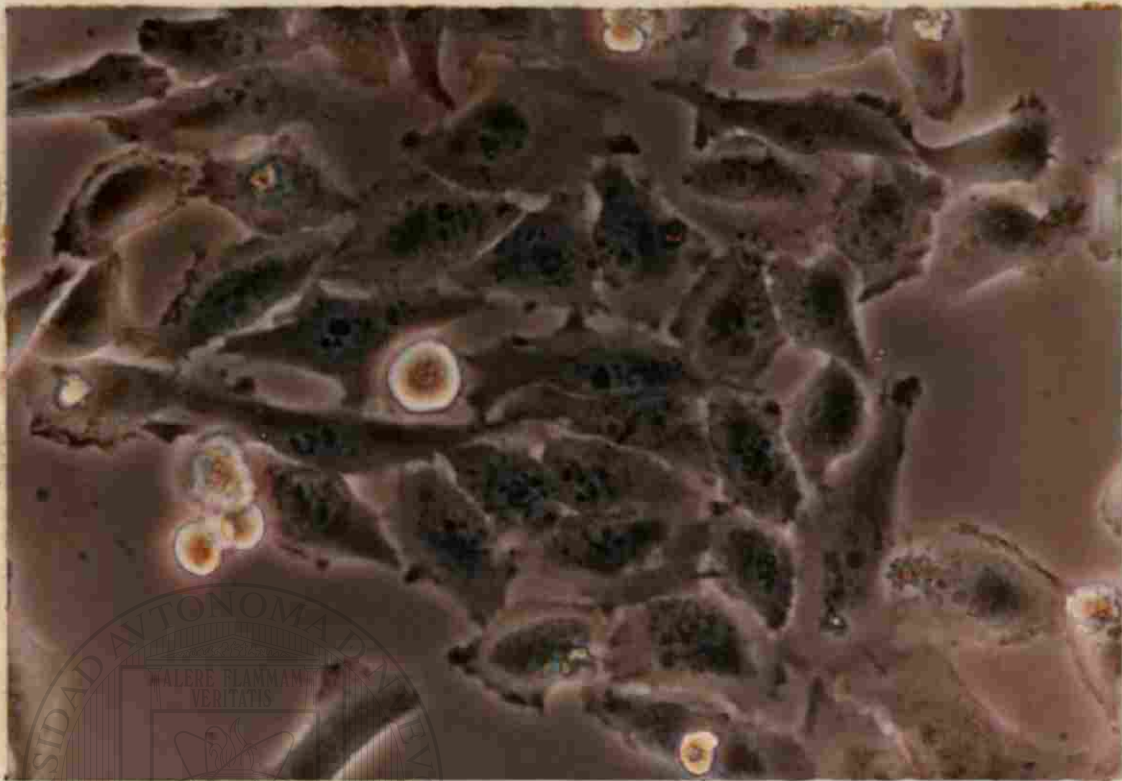


**Fig. 27** Carcinoma broncogénico ChaGoK-1. Control.



**Fig. 27a** Carcinoma broncogénico ChaGoK-1.  
Doxorrubicina 1.6 mcgr/ml.





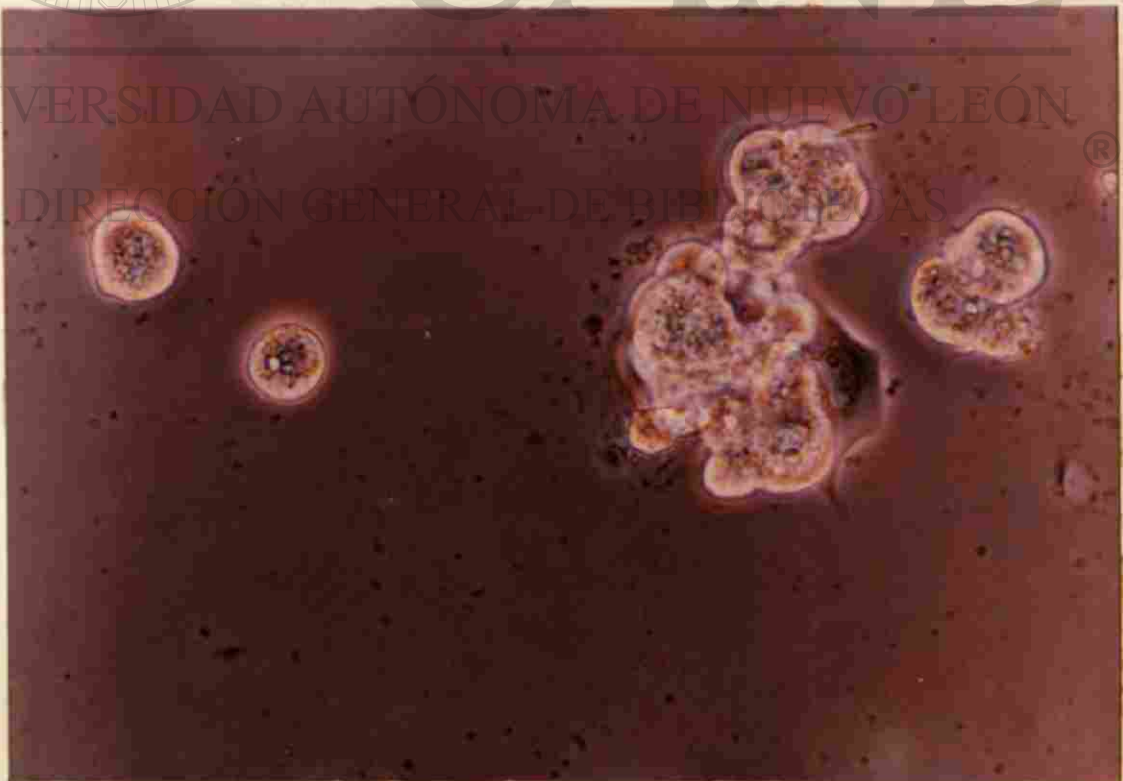
**Fig. 28'** Células de Pulmón. Control



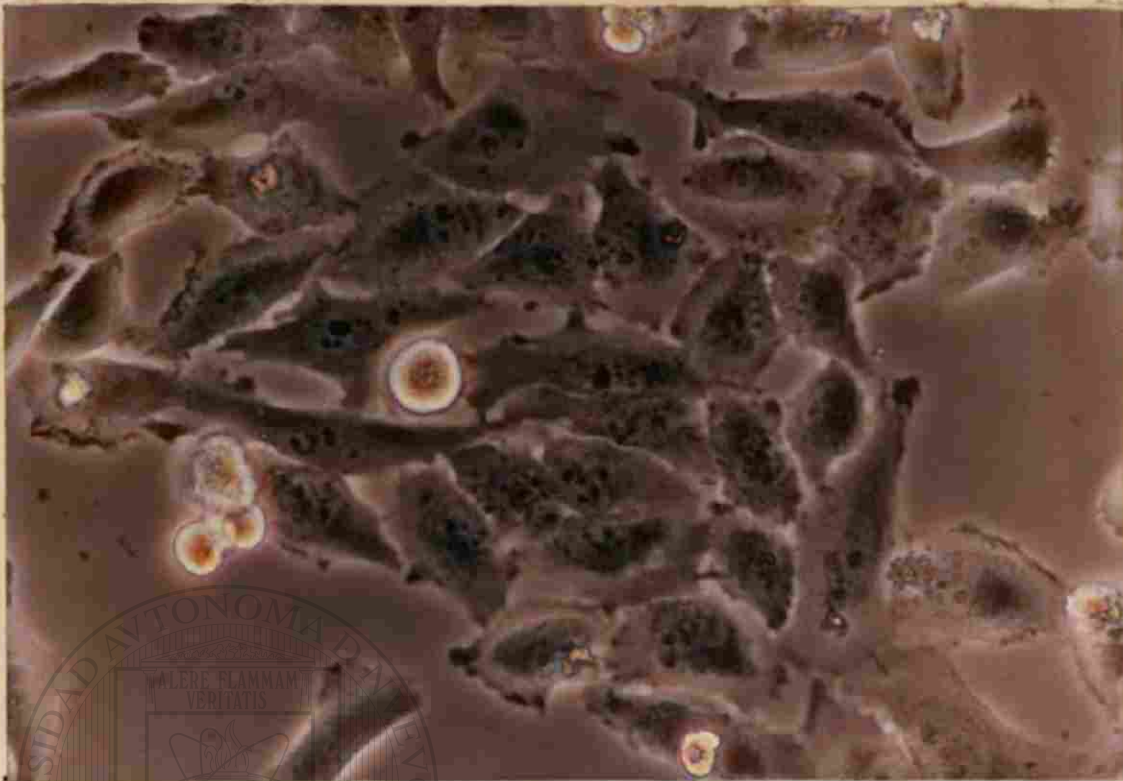
**Fig. 28a'** Células de Pulmón. Doxorubicina 1.6 mcgr/ml.



**Fig. 28 Adenocarcinoma pulmonar Calu-3. Control.**



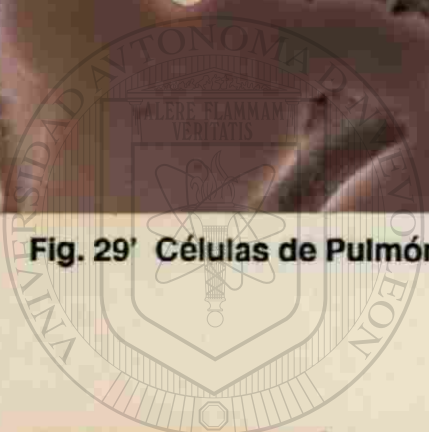
**Fig. 28a Adenocarcinoma pulmonar Calu-3.  
Doxorrubicina 1.6 mcgr/ml.**



**Fig. 29'** Células de Pulmón. Control



**Fig. 29a'** Células de Pulmón. Doxorubicina 1.6 mcgr/ml.

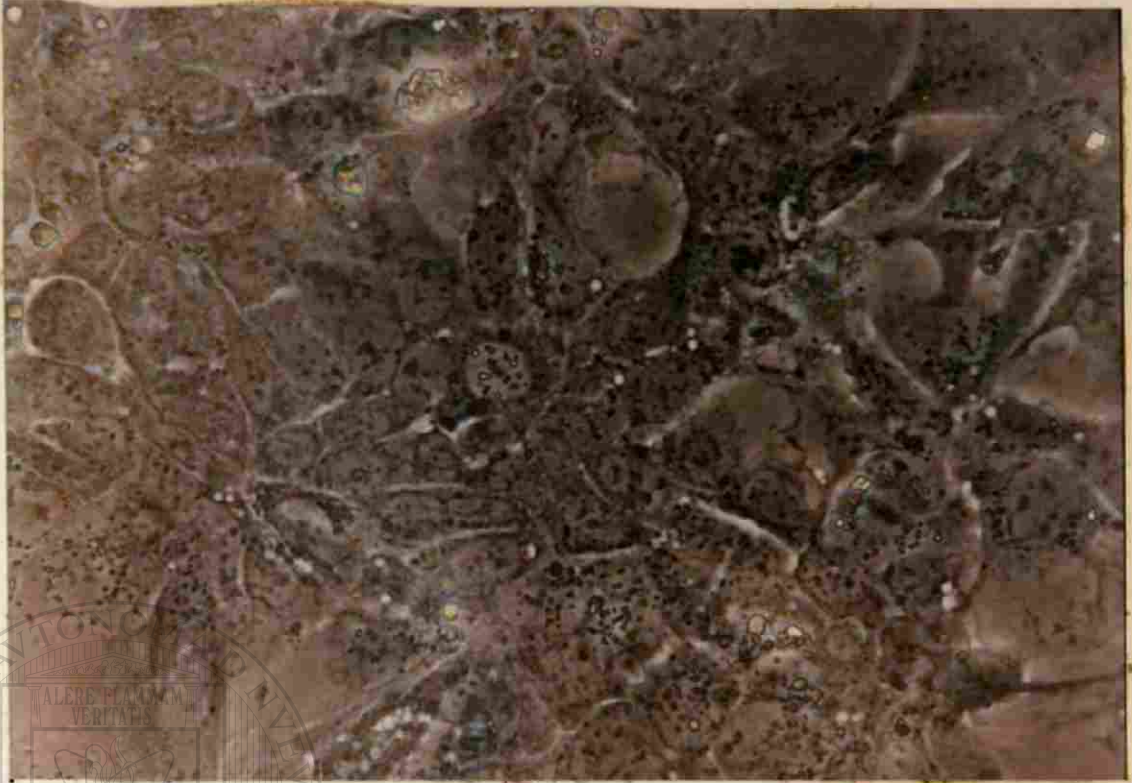


UANL

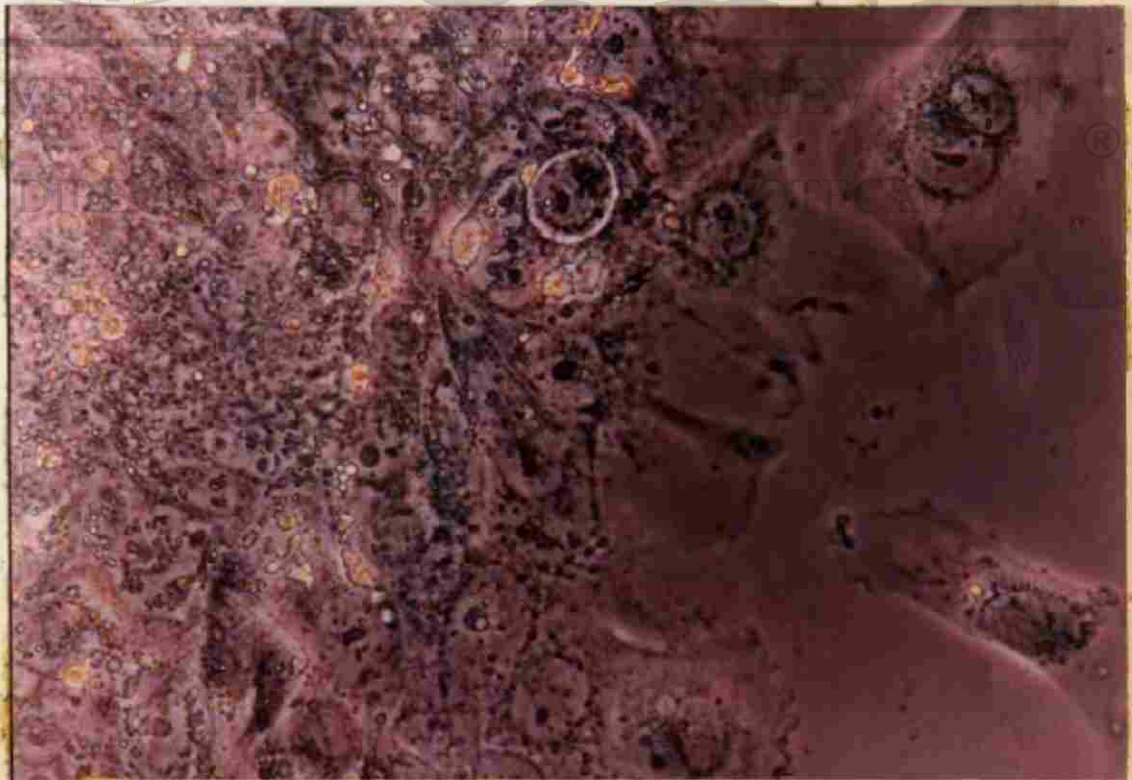
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

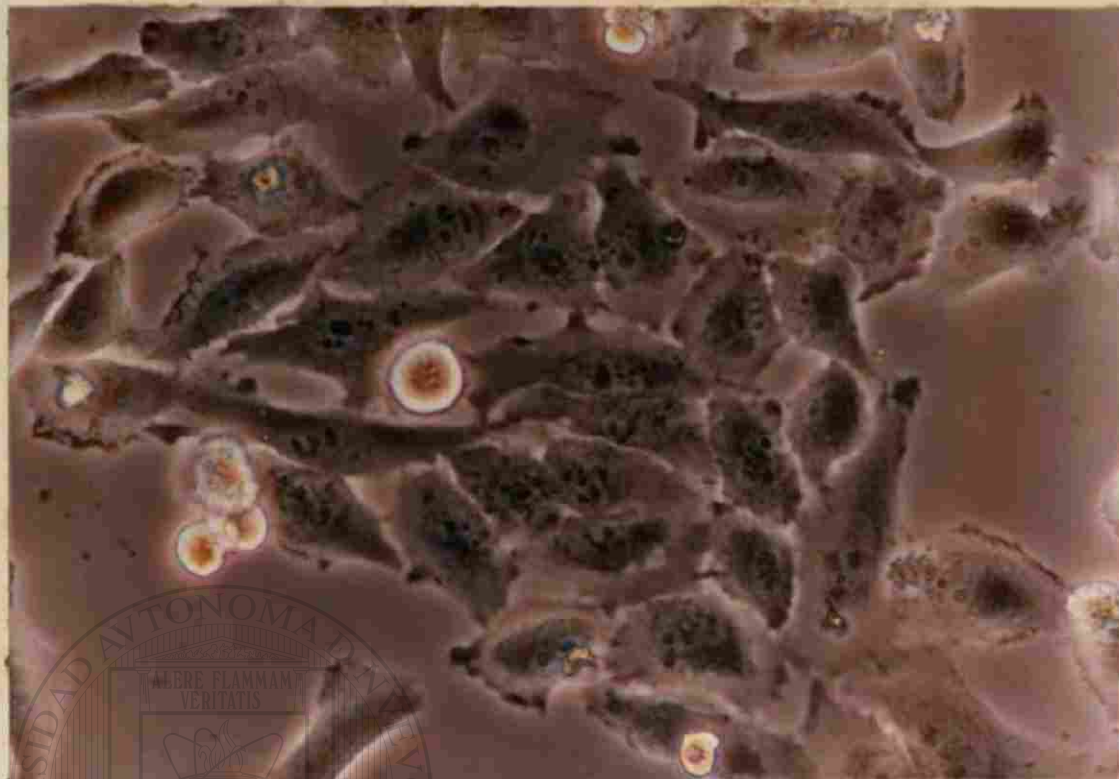




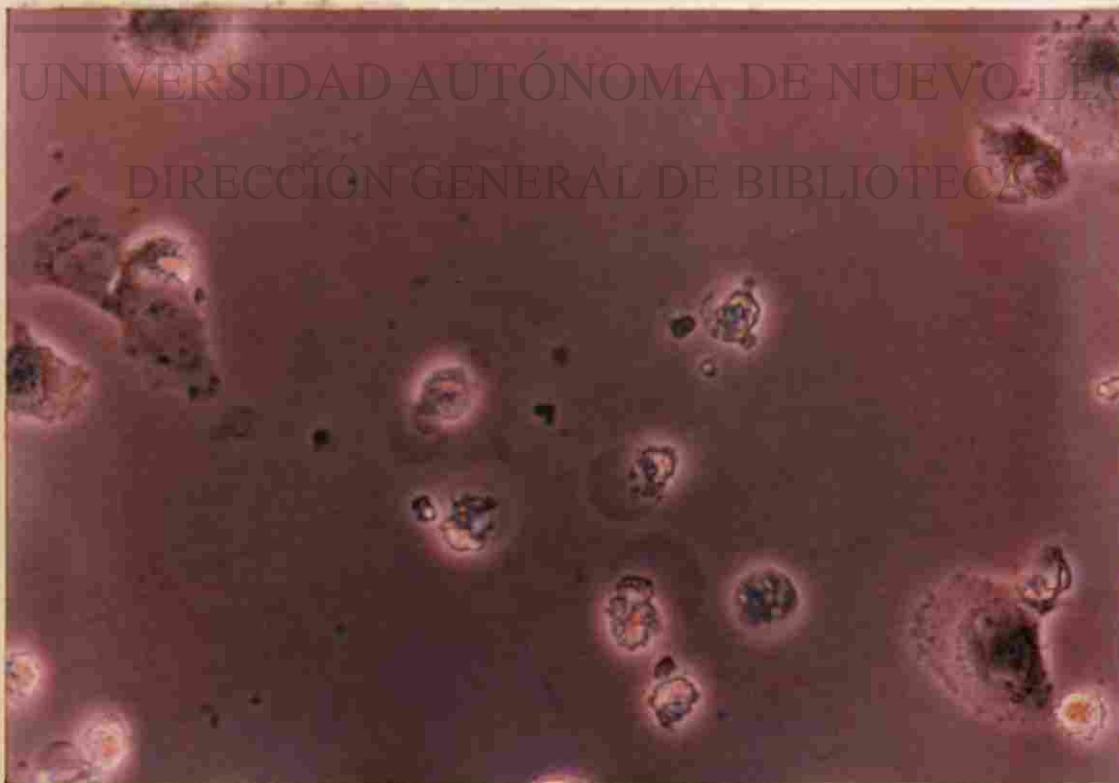
**Fig. 29 Carcinoma pulmonar de células escamosas SK-Mes-1.  
Control.**



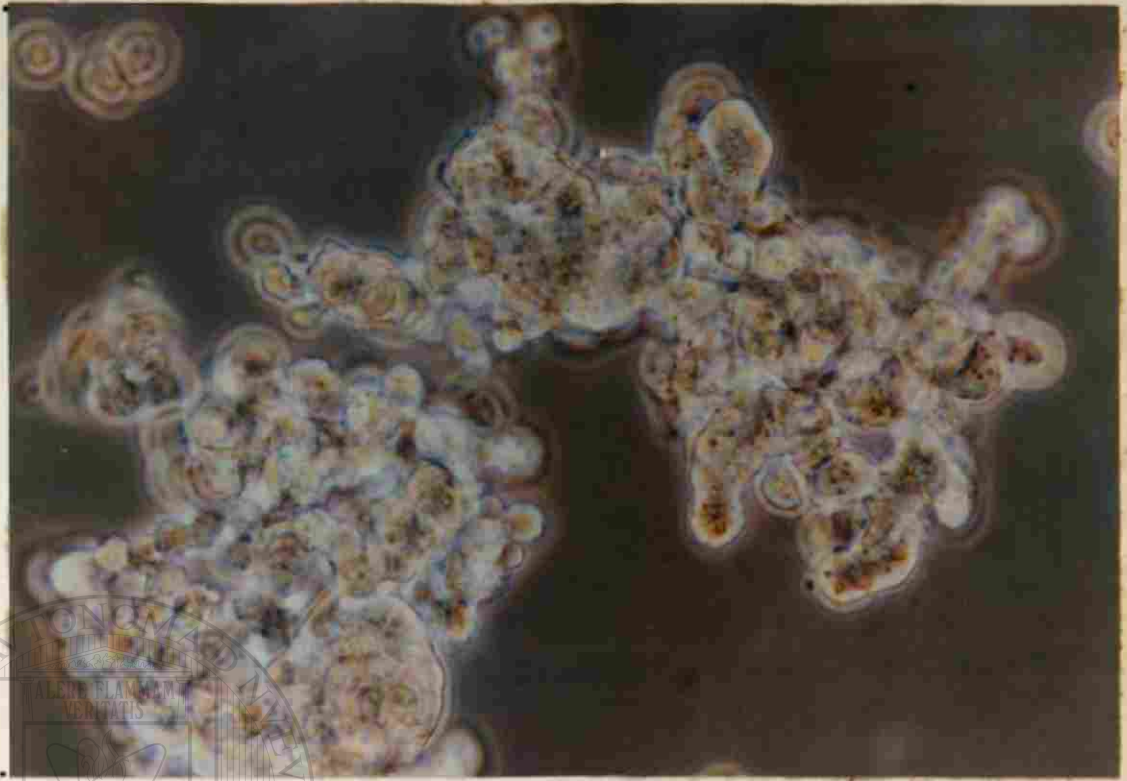
**Fig. 29a Carcinoma pulmonar de células escamosas SK-Mes-1.  
Doxorrubicina 1.6 mcgr/ml.**



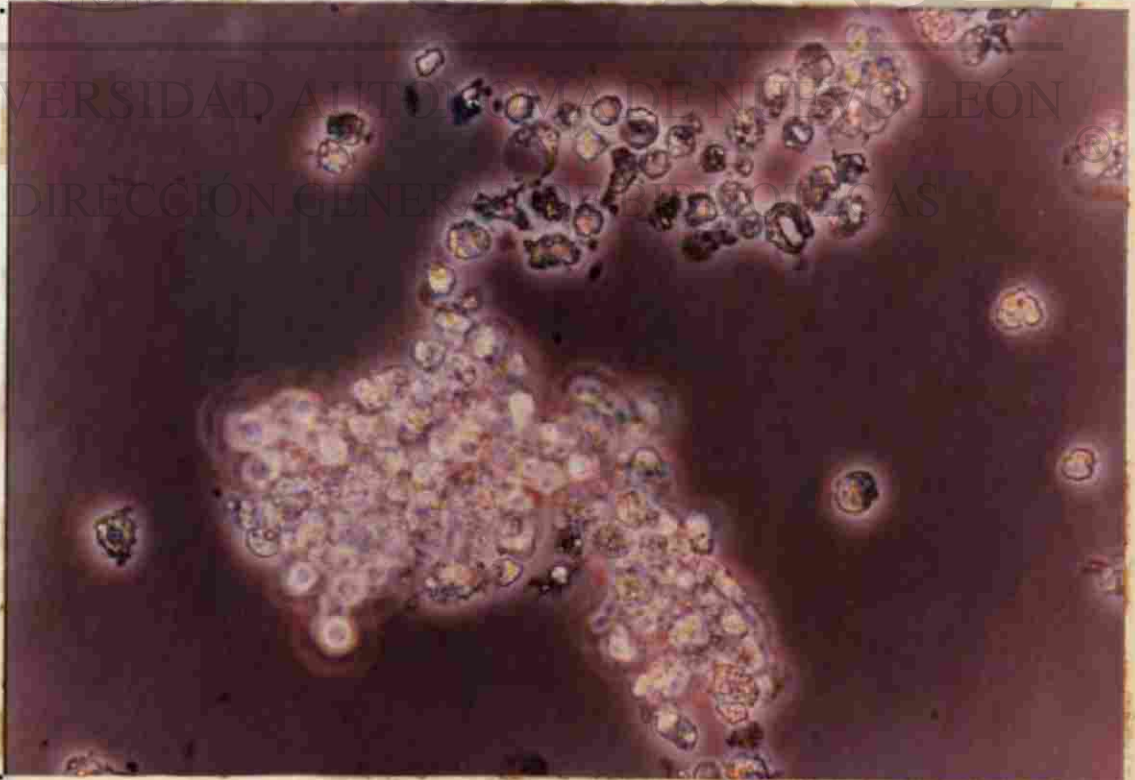
**Fig. 30' Células de Pulmón. Control**



**Fig. 30a' Células de Pulmón. Doxorubicina 1.6 mcgr/ml.**



**Fig. 30 Carcinoma pulmonar de células pequeñas NCI-H69.  
Control.**



**Fig. 30a Carcinoma pulmonar de células pequeñas NCI-H69.  
Doxorrubicina 1.6 mcgr/ml.**

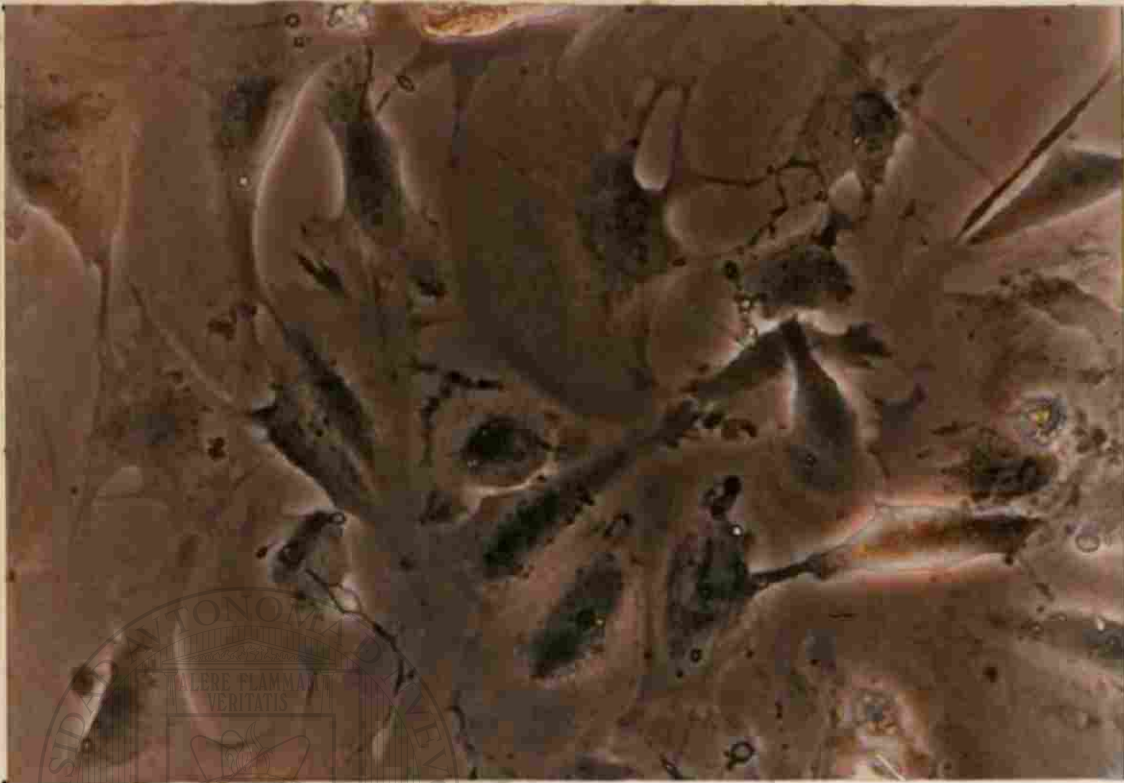
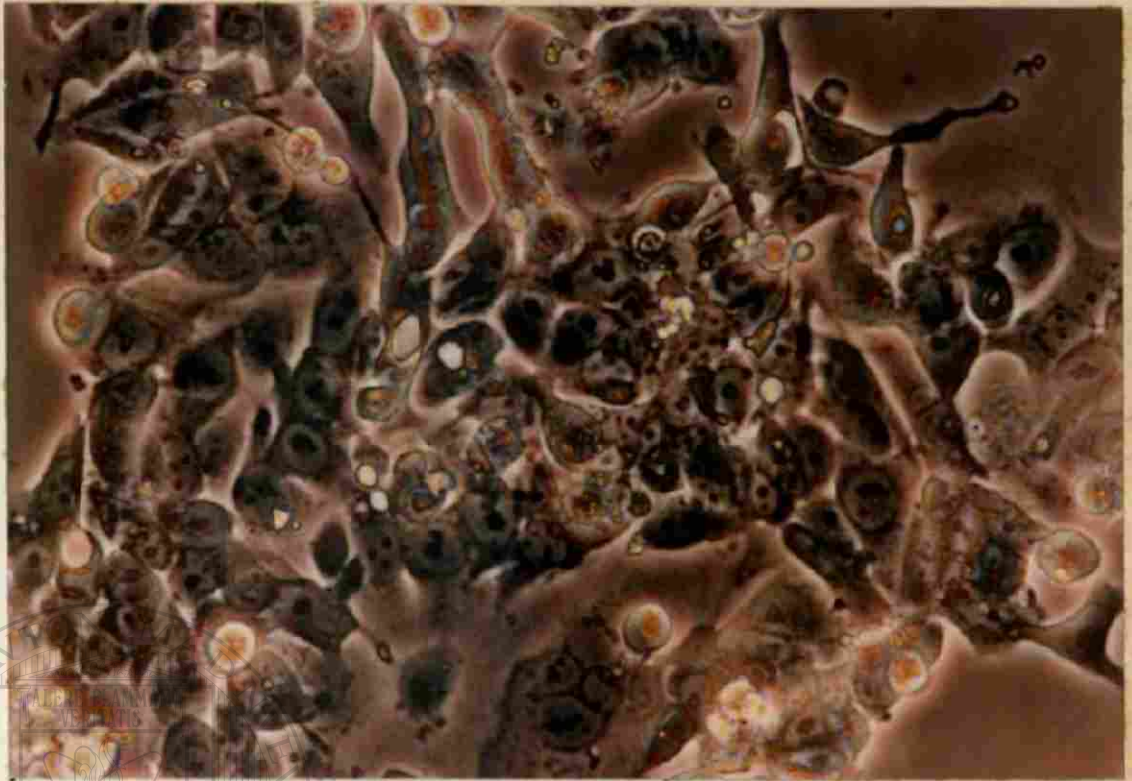


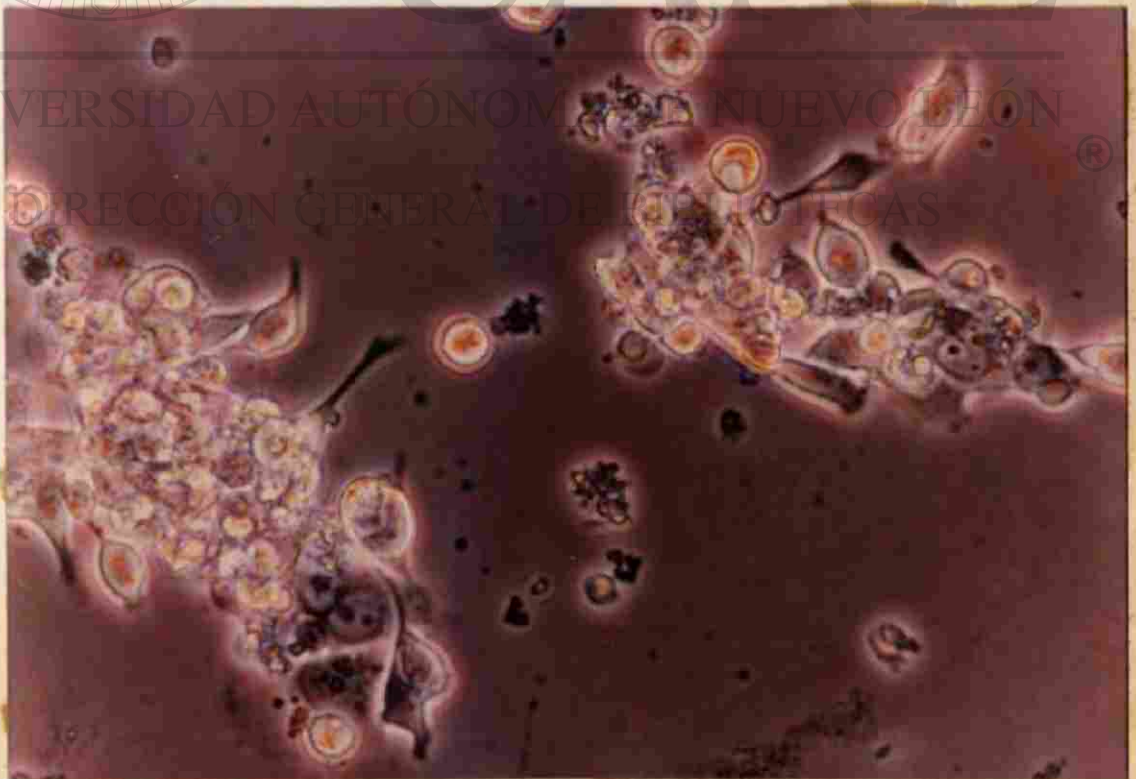
Fig. 31' Células de Colon. Control



Fig. 31a' Células de Colon. Doxorubicina 1.6 mcgr/ml.



**Fig. 31 Adenocarcinoma de colon LoVo. Control.**



**Fig. 31a Adenocarcinoma de colon LoVo.  
Doxorrubicina 1.6 mcgr/ml.**





Fig. 32' Células de Chang. Control

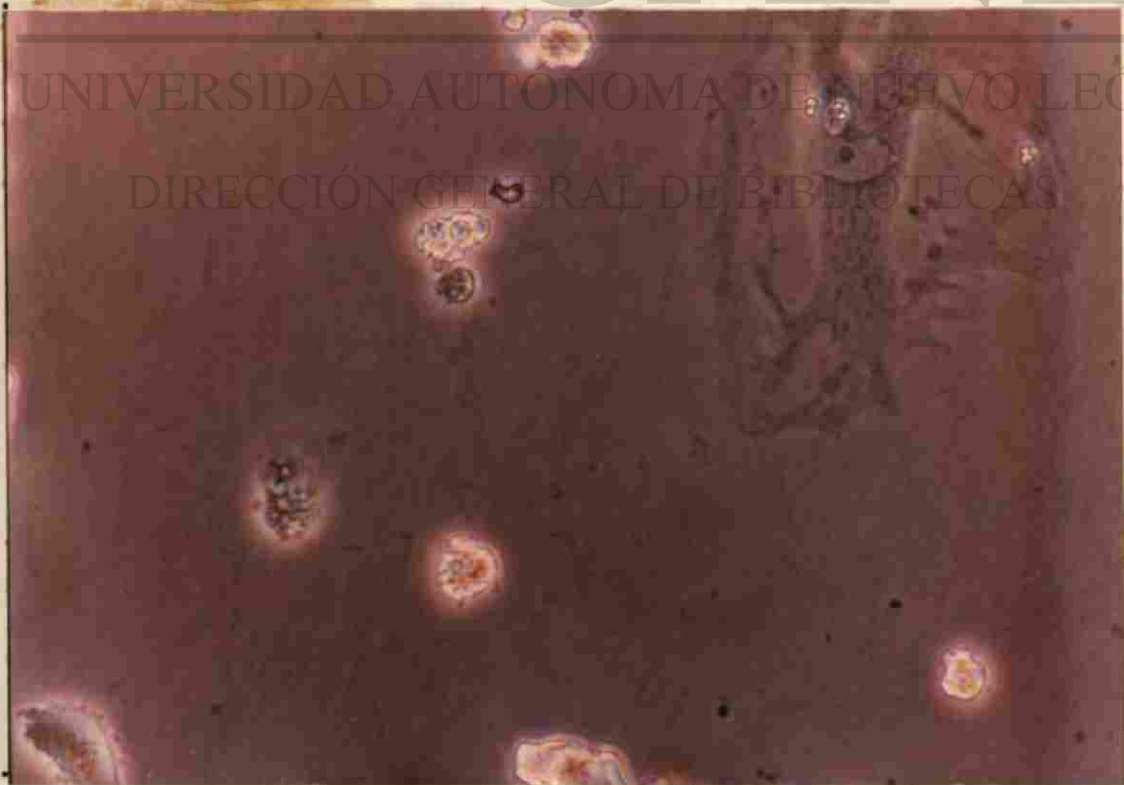
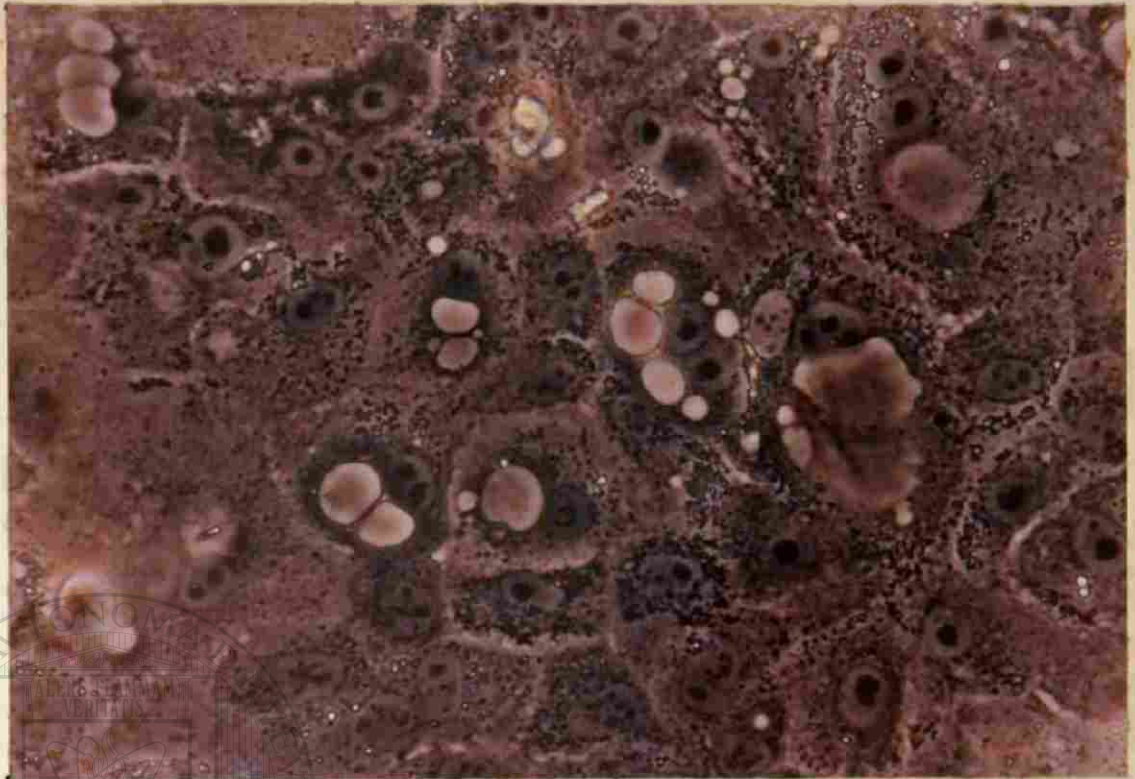
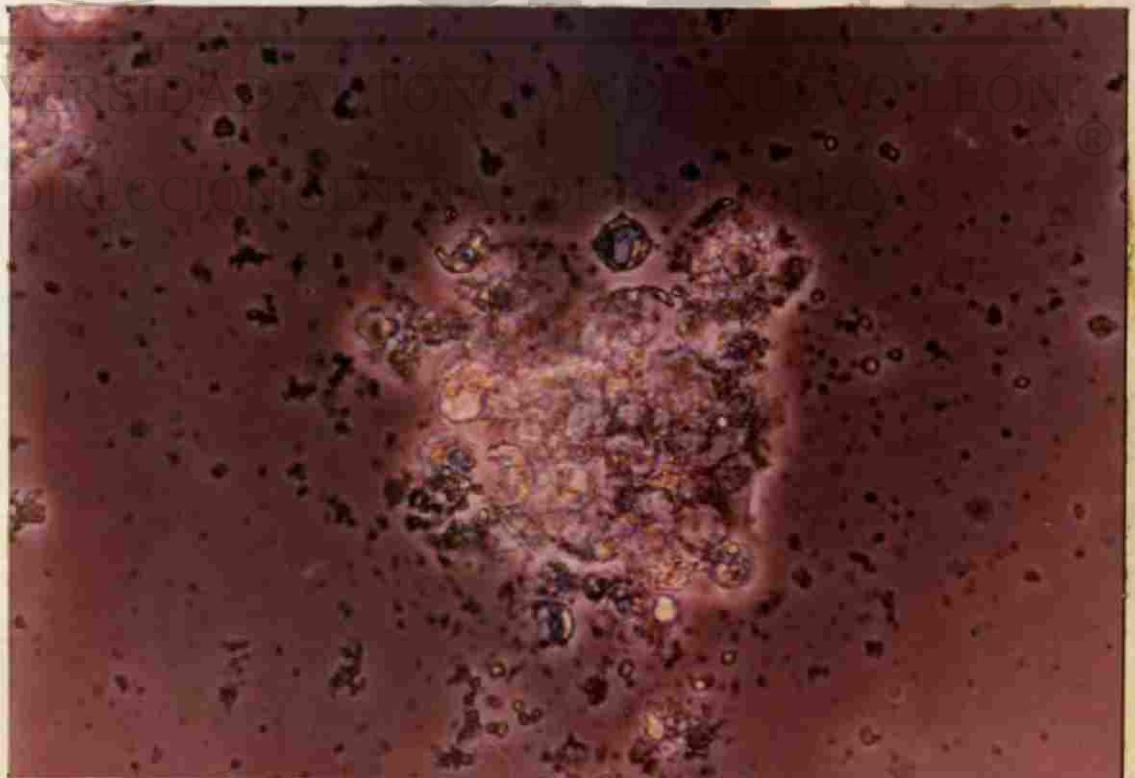


Fig. 32a' Células de Chang. Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml.



**Fig. 32 Hepatoma PLC/PRF/5. Control.**



**Fig. 32a Hepatoma PLC/PRF/5.  
Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml.**

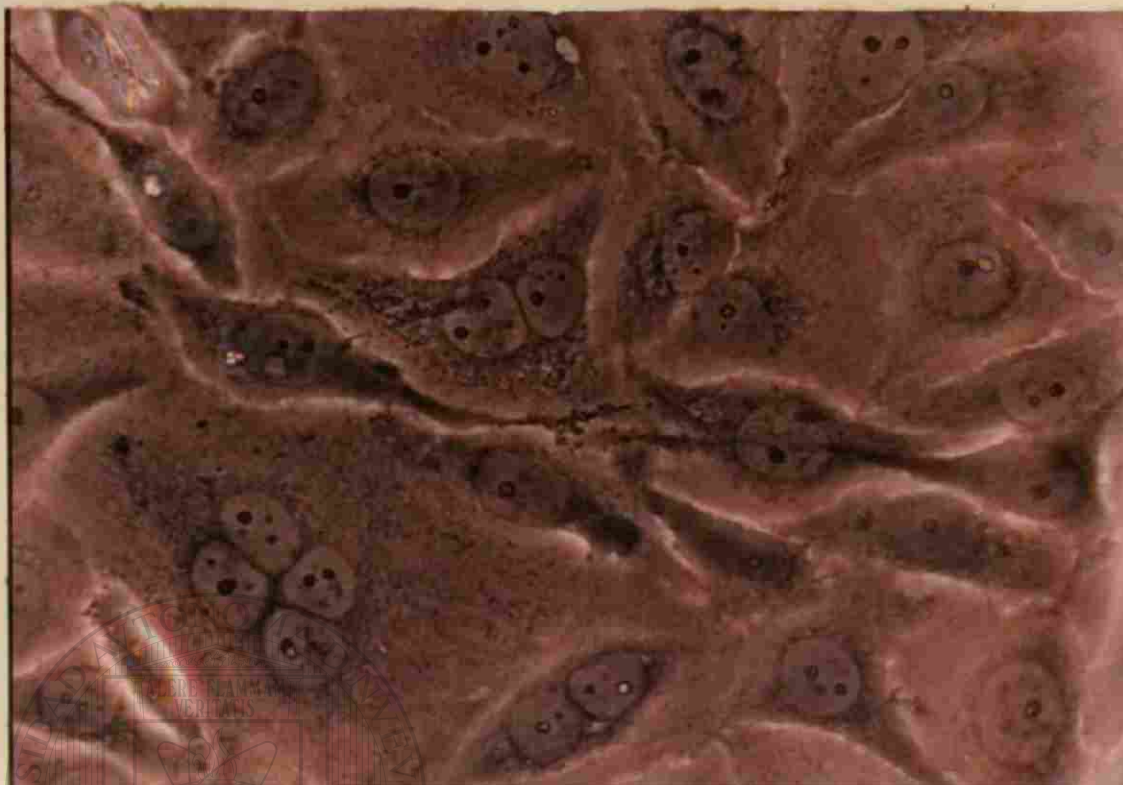


Fig. 33' Células de Chang. Control

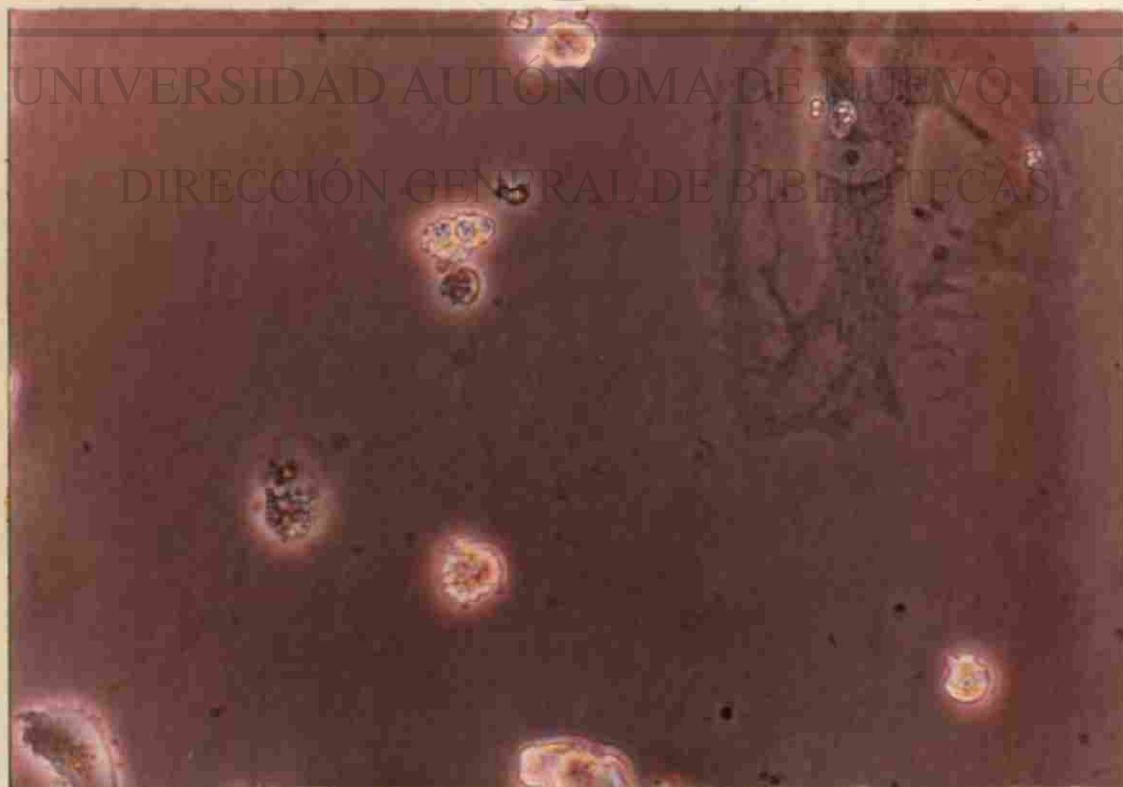
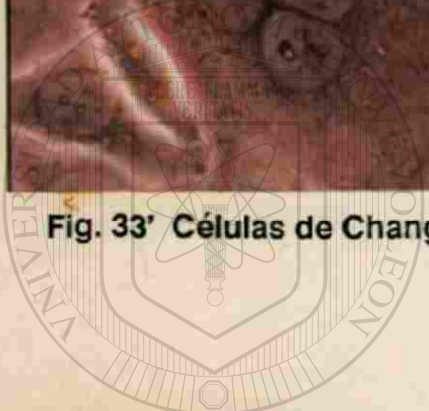


Fig. 33a' Células de Chang. Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml.



UANL

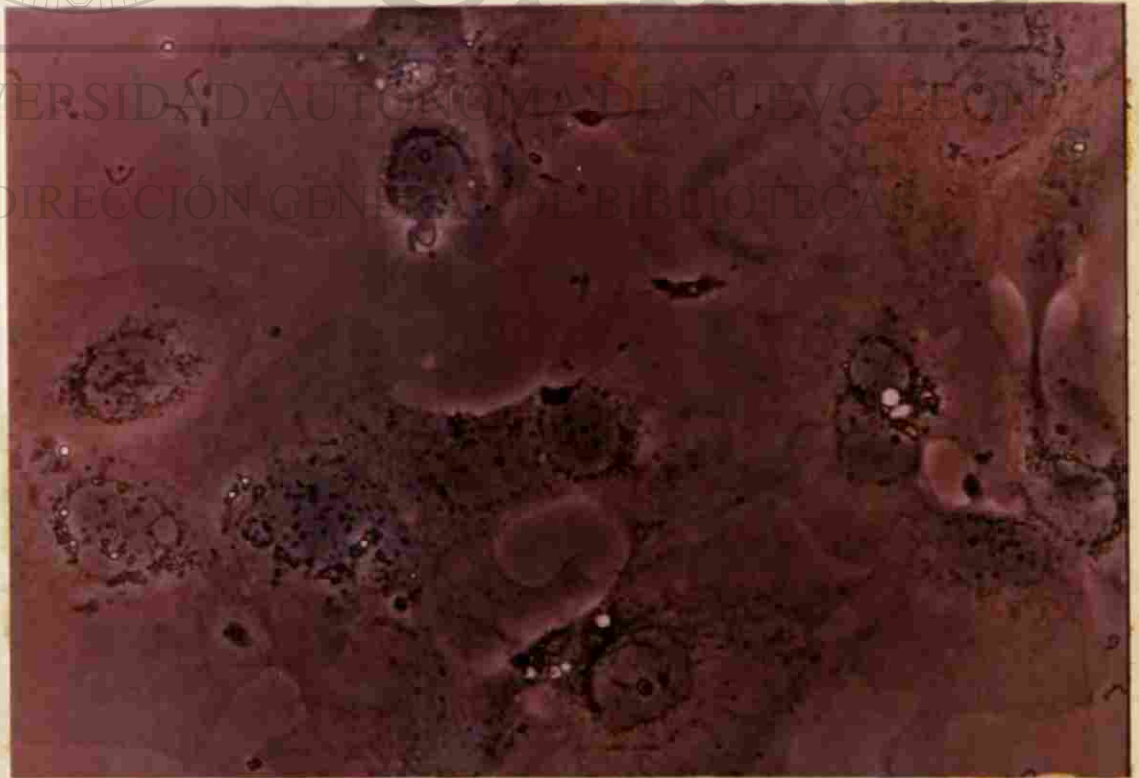
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

®



**Fig. 33 Hepatoma Hep 3B. Control.**



**Fig. 33a Hepatoma Hep 3B. Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml.**

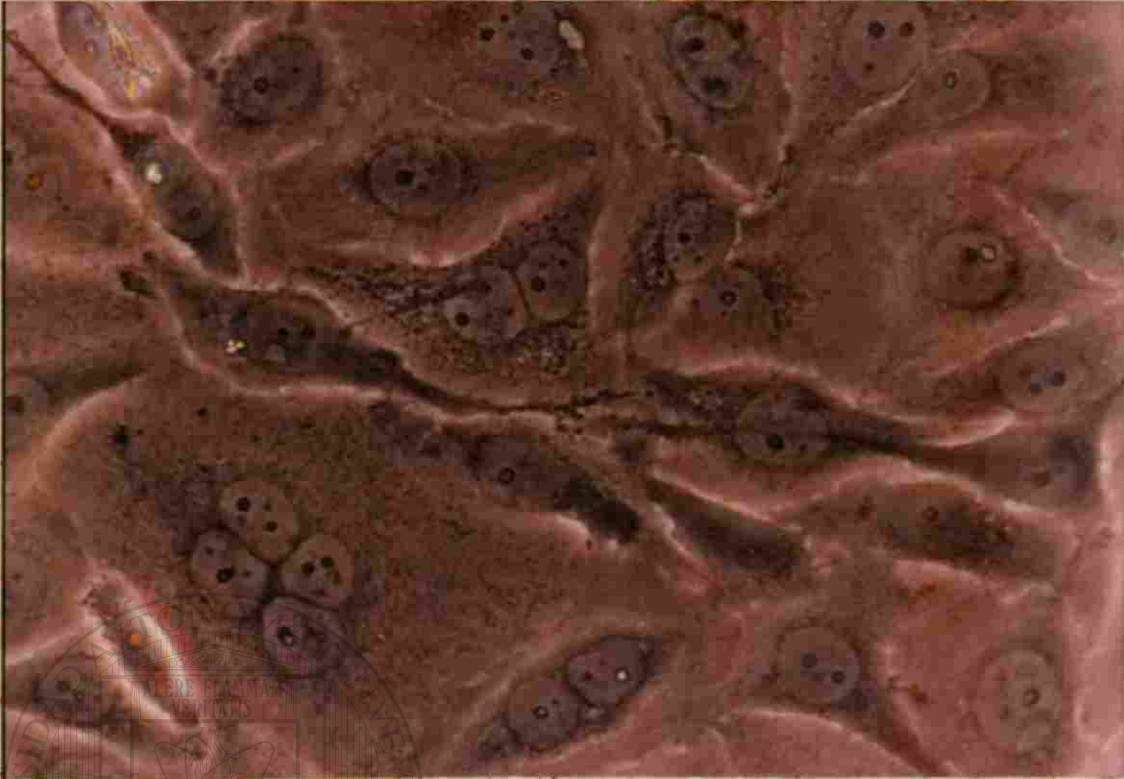


Fig. 34' Células de Chang. Control

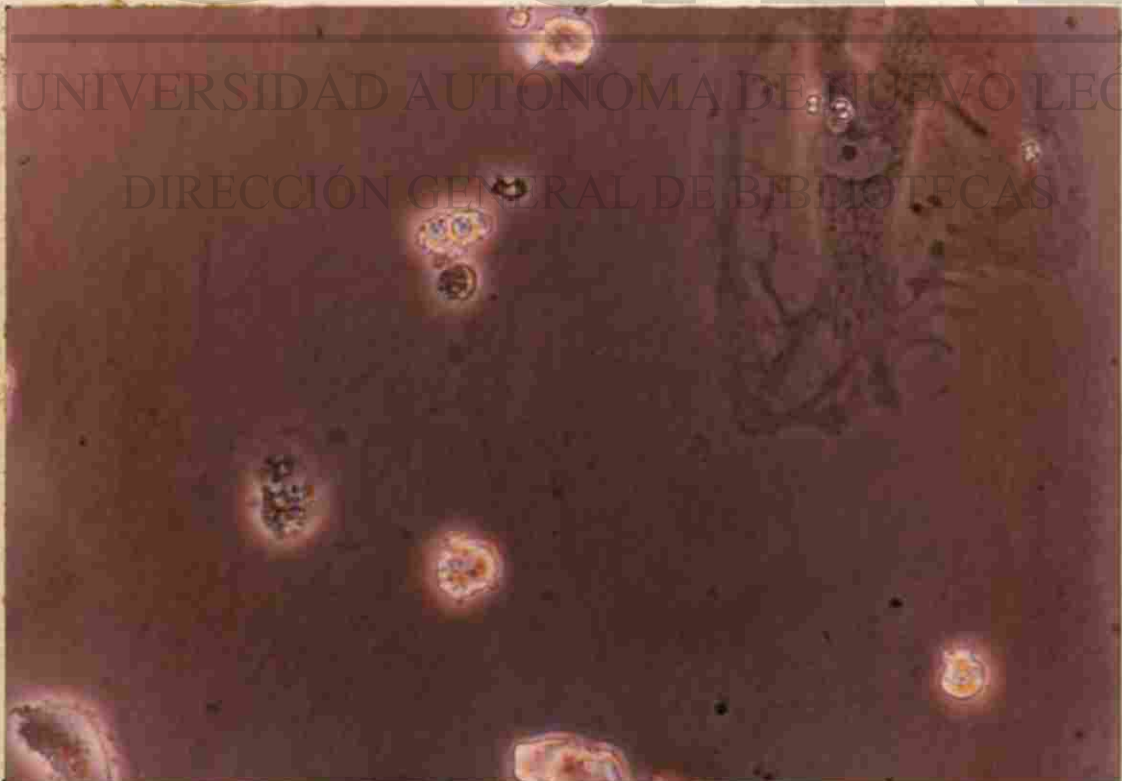
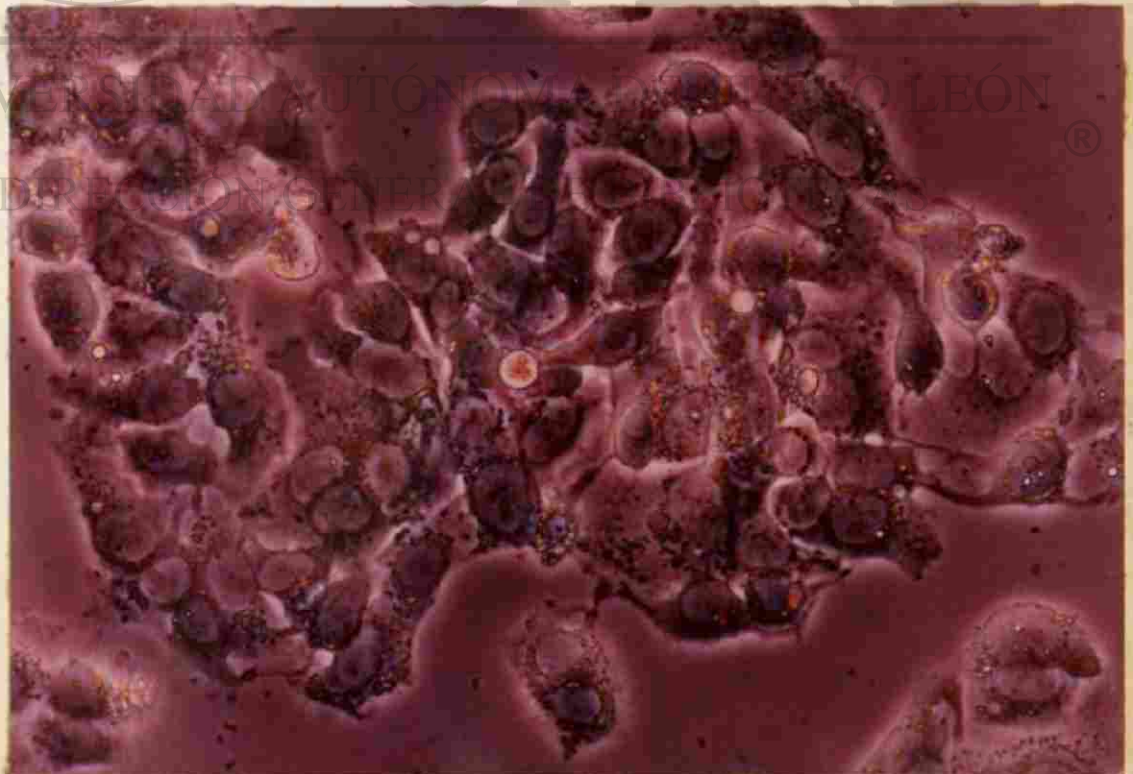


Fig. 34a' Células de Chang. Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml.



**Fig. 34 Hepatoma Hep G2. Control.**



**Fig. 34a Hepatoma Hep G2. Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml.**

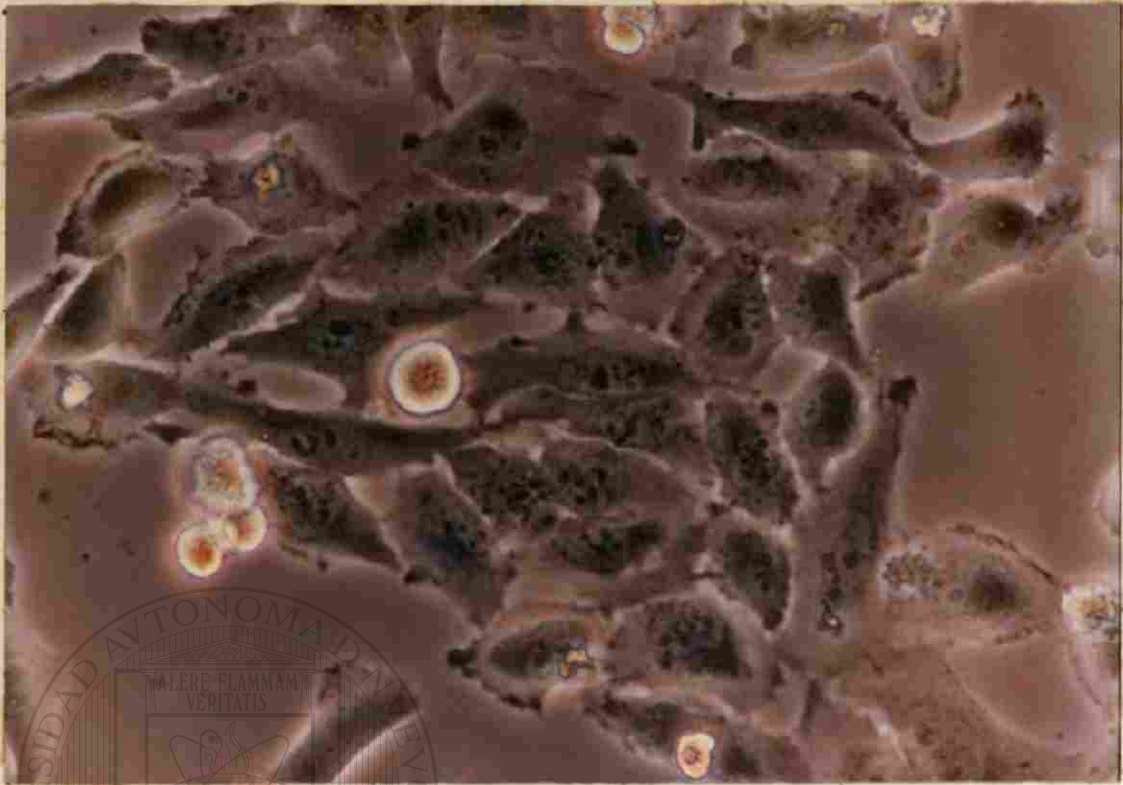


Fig. 35' Células de Pulmón. Control

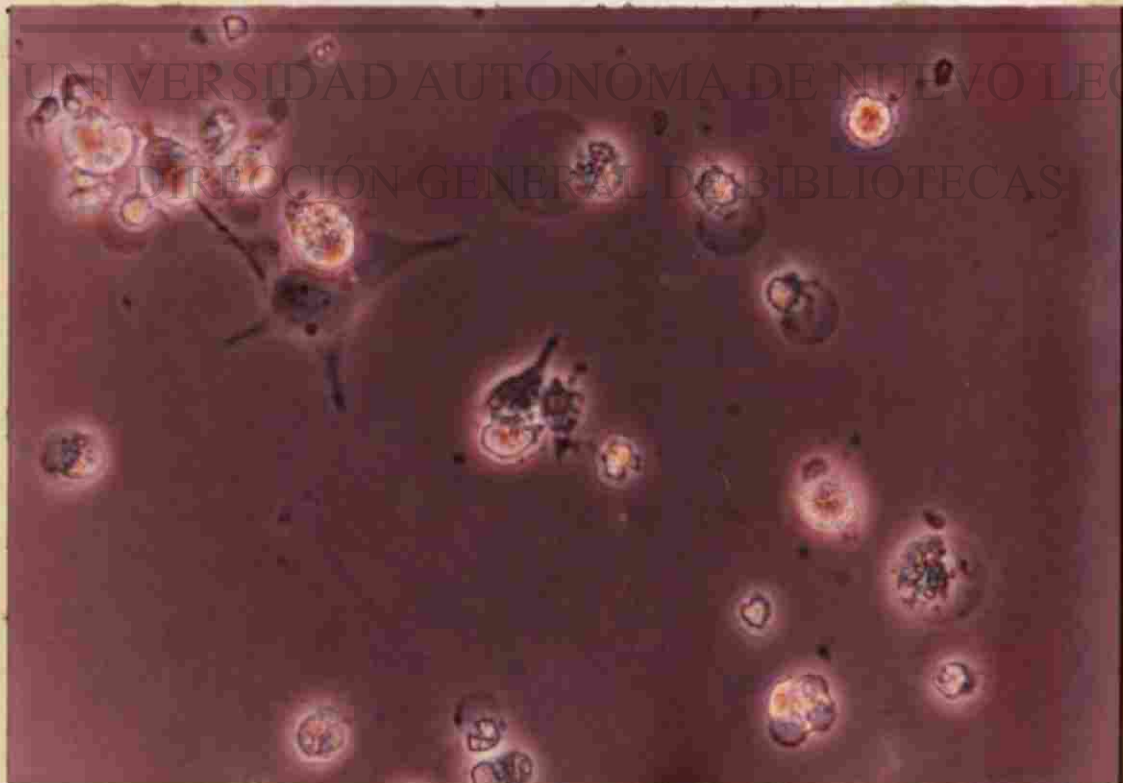
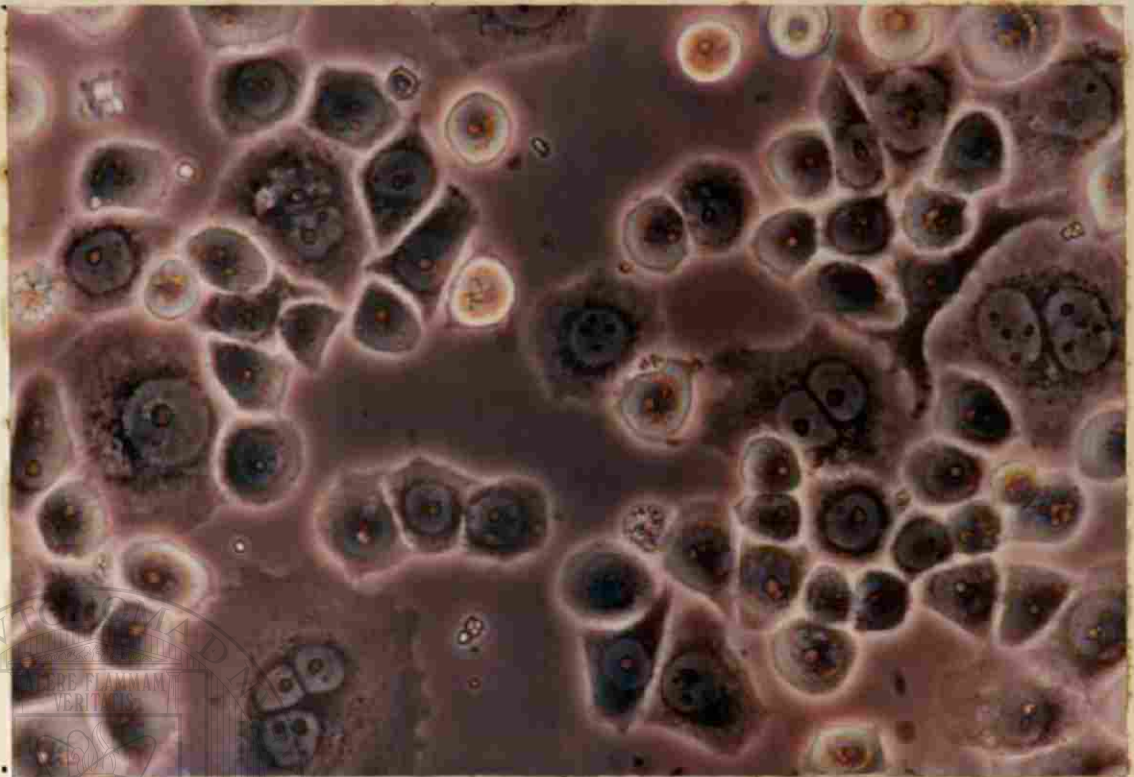
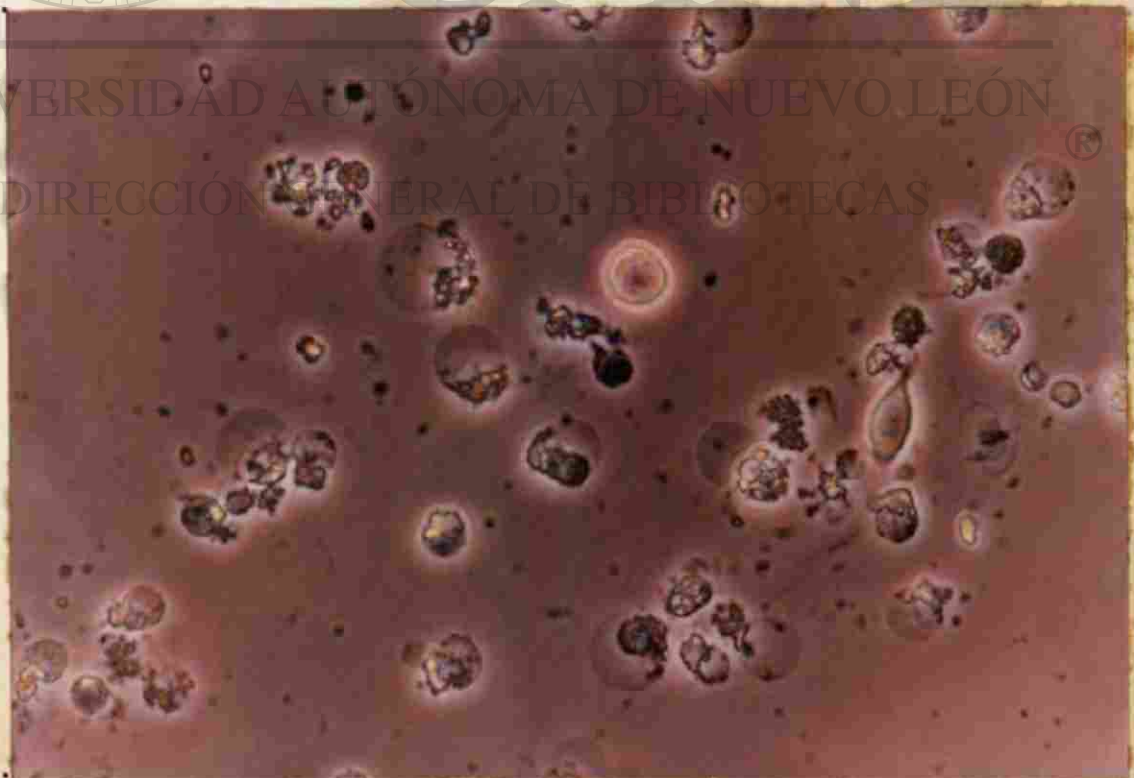


Fig. 35a' Células de Pulmón. Etoposide 0.8 mcgr/ml.

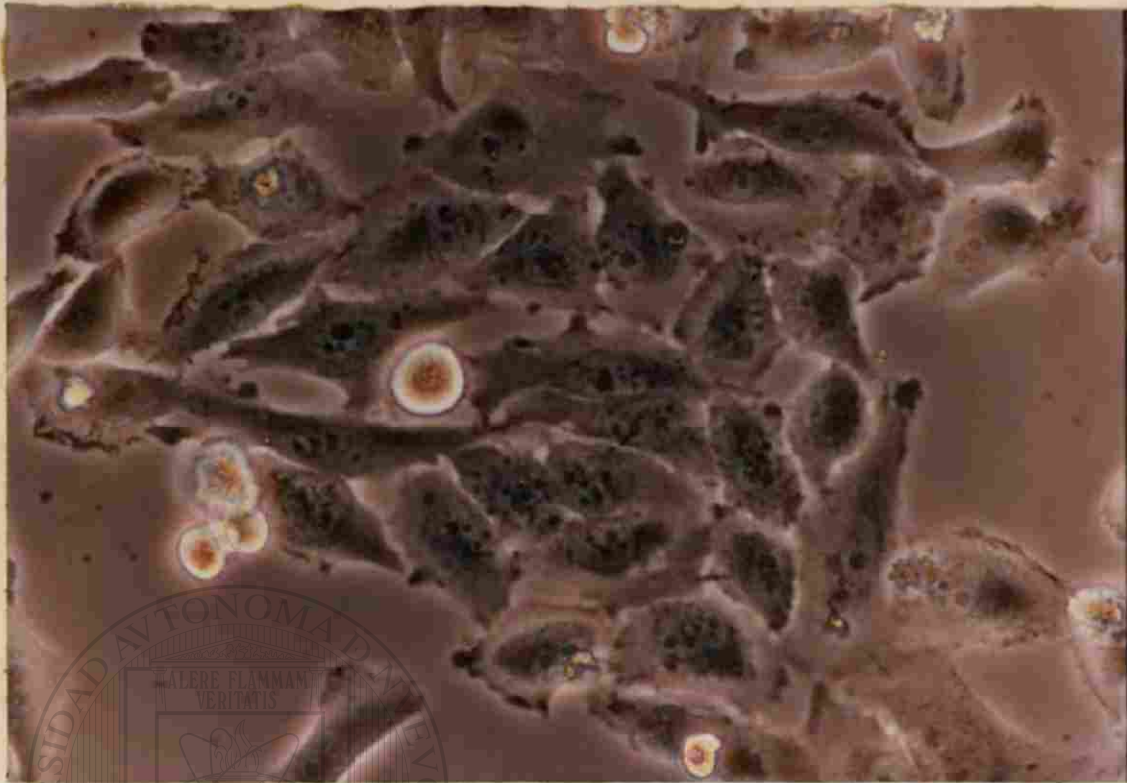


**Fig. 35** Carcinoma broncogénico ChaGoK-1. Control.

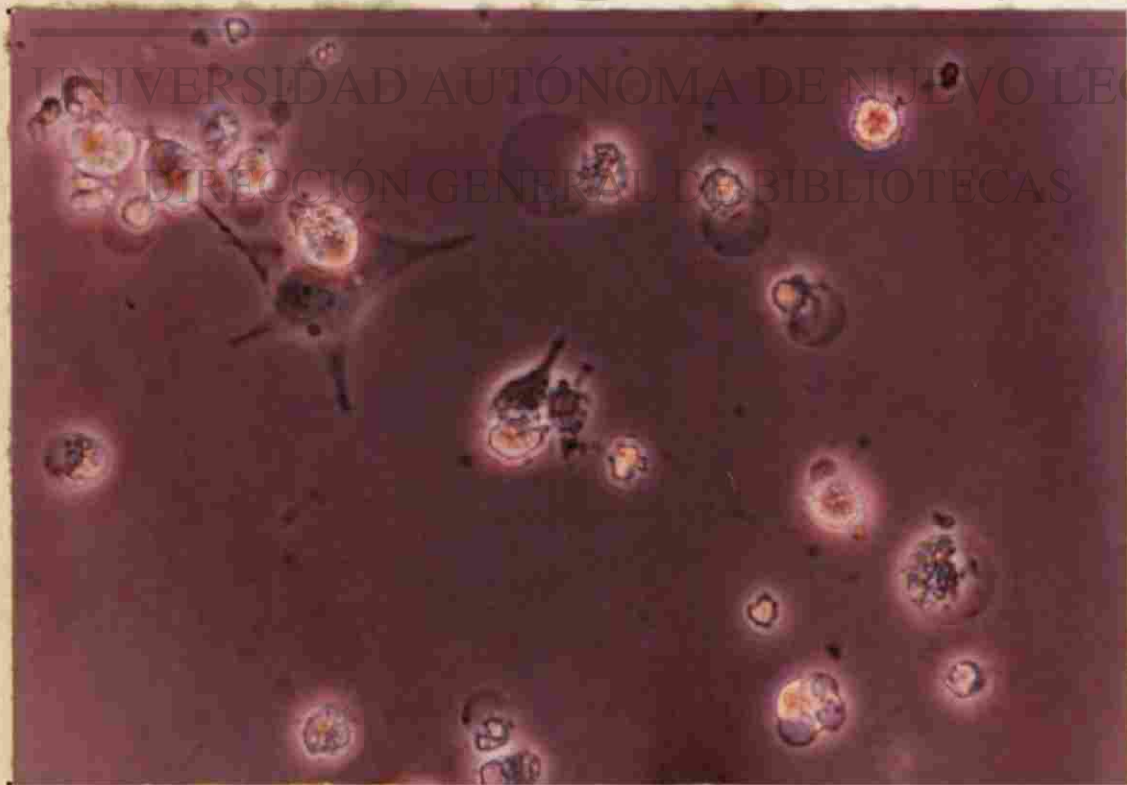


**Fig. 35a** Carcinoma broncogénico ChaGoK-1.  
Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml.





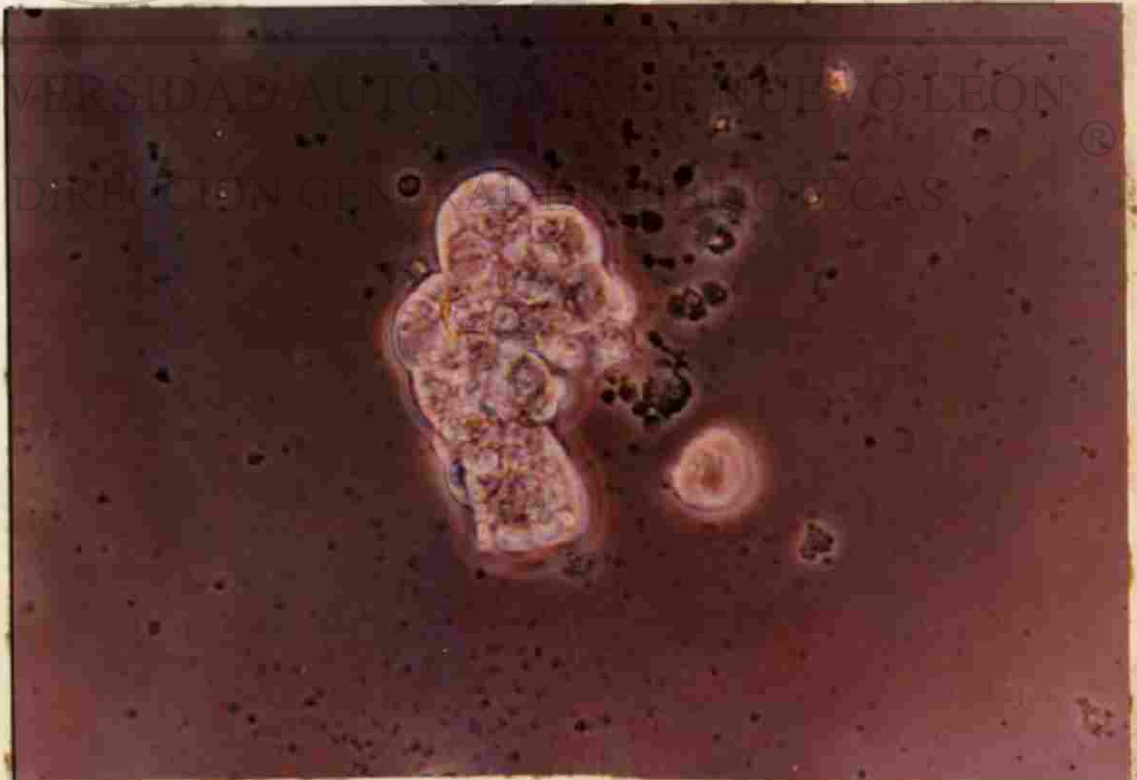
**Fig. 36'** Células de Pulmón. Control



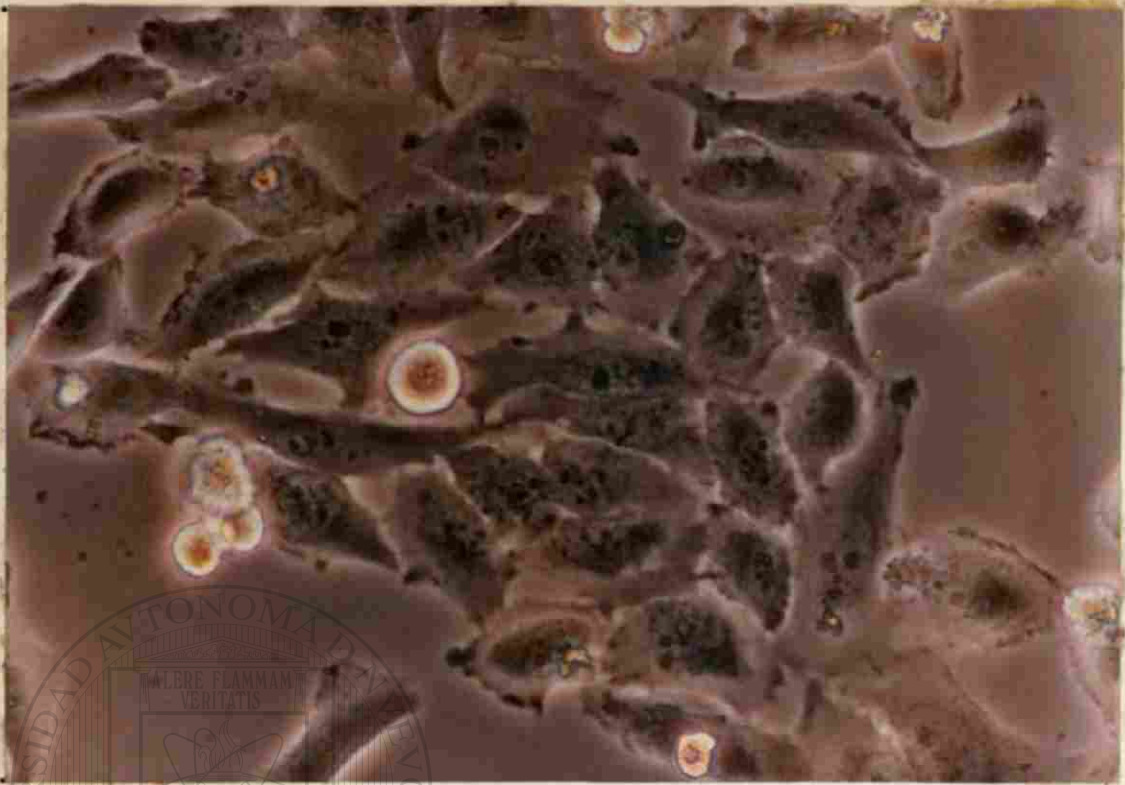
**Fig. 36a'** Células de Pulmón. Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml.



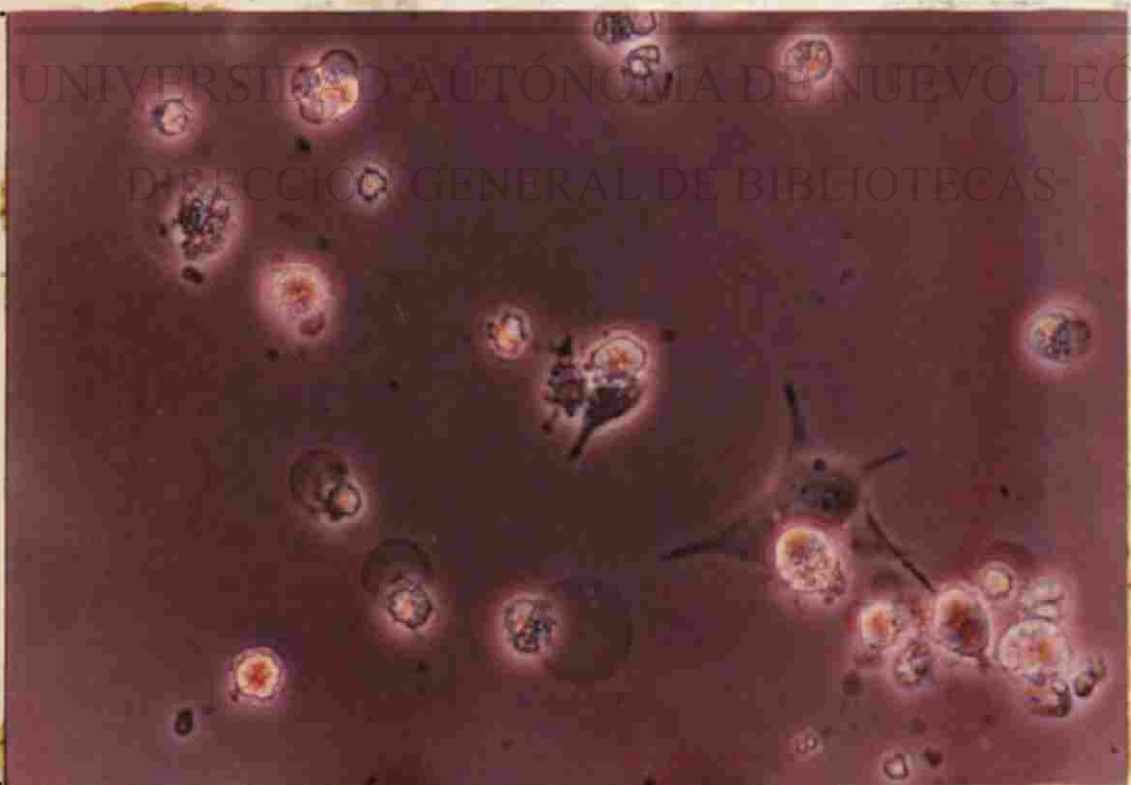
**Fig. 36 Adenocarcinoma pulmonar Calu-3. Control.**



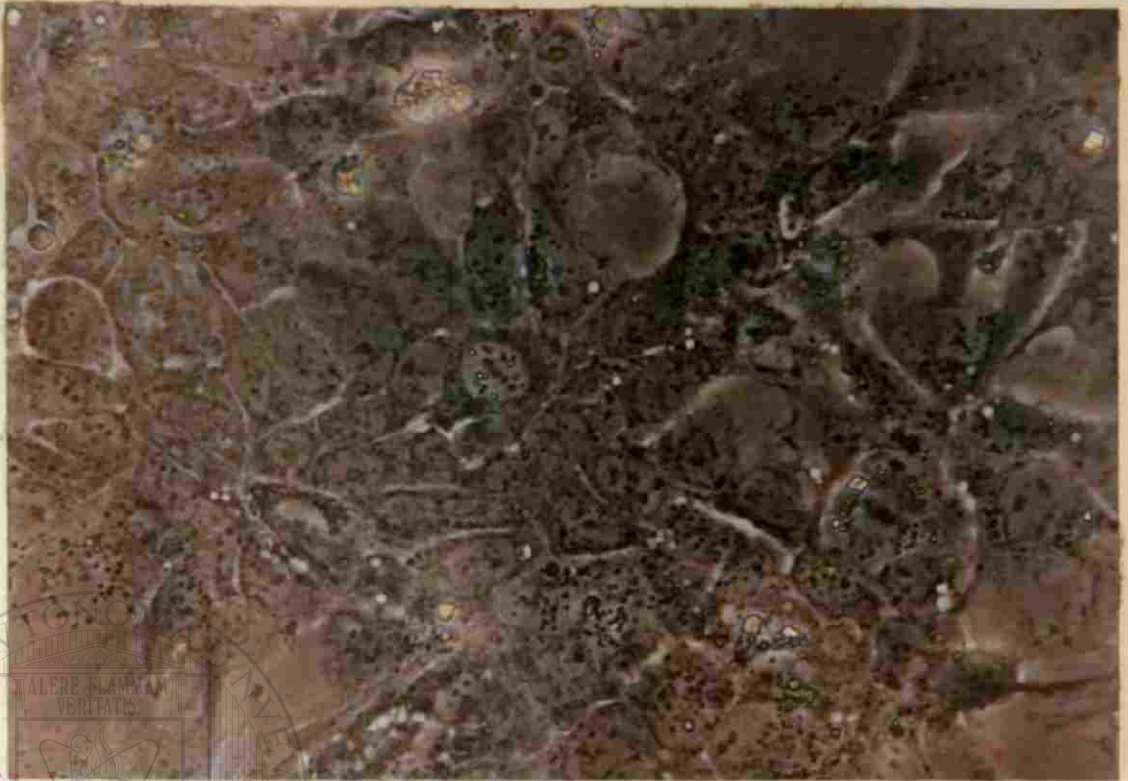
**Fig. 36a Adenocarcinoma pulmonar Calu-3.  
Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml.**



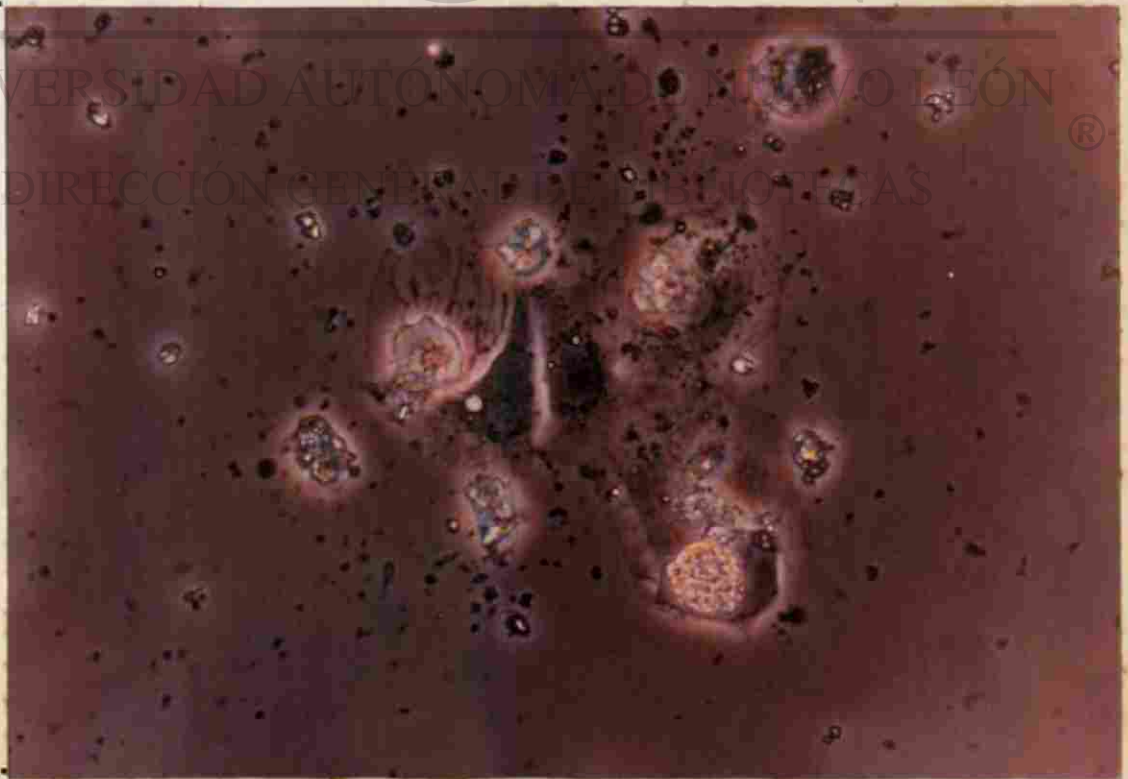
**Fig. 37'** Células de Pulmón. Control



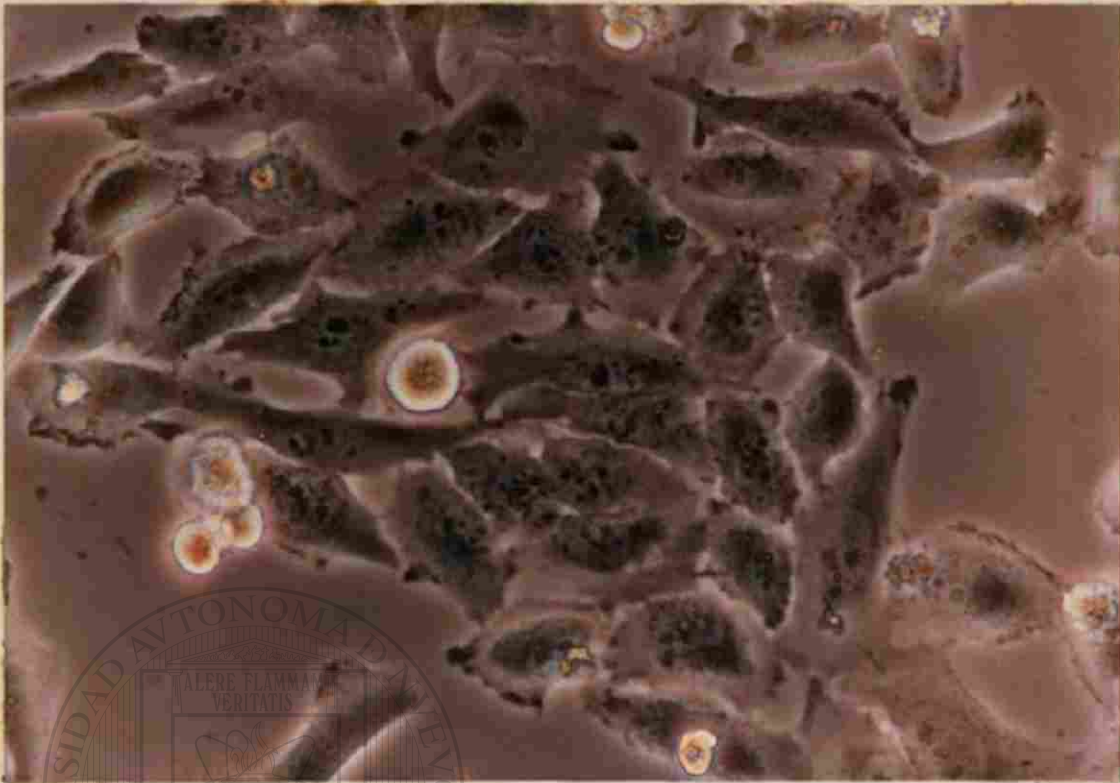
**Fig. 37a'** Células de Pulmón. Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml.



**Fig. 37 Carcinoma pulmonar de células escamosas SK-Mes-1.  
Control.**



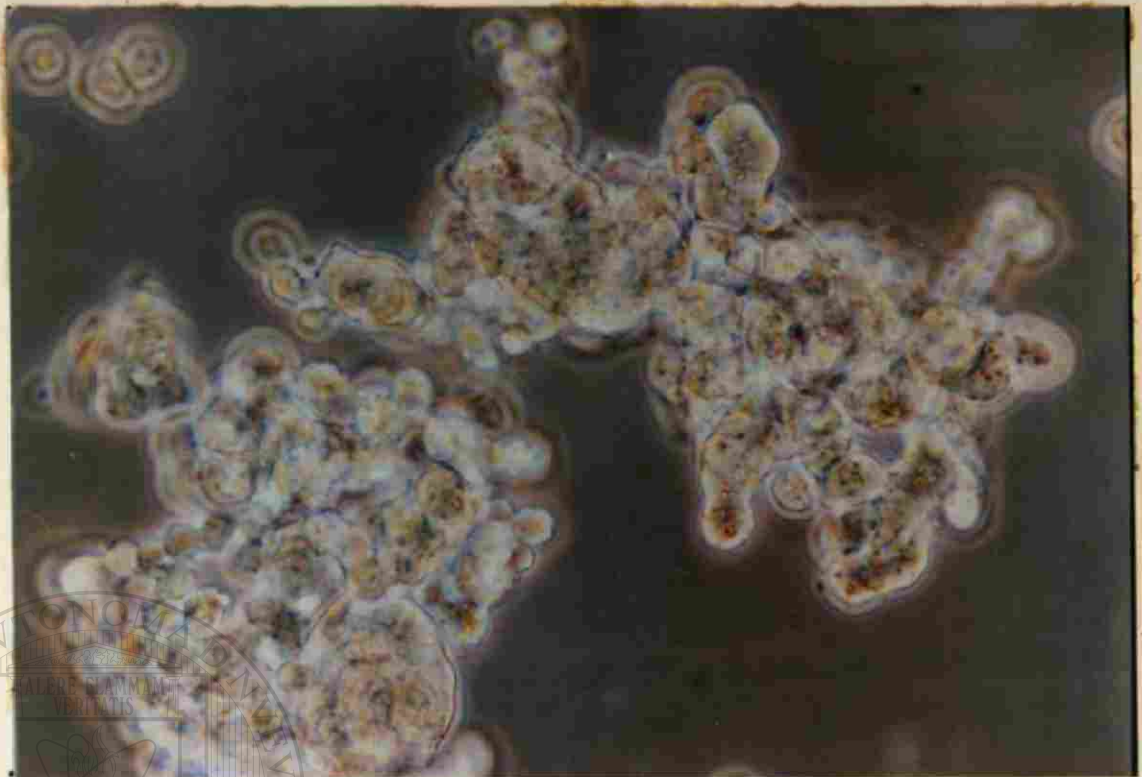
**Fig. 37a Carcinoma pulmonar de células escamosas SK-Mes-1.  
Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml.**



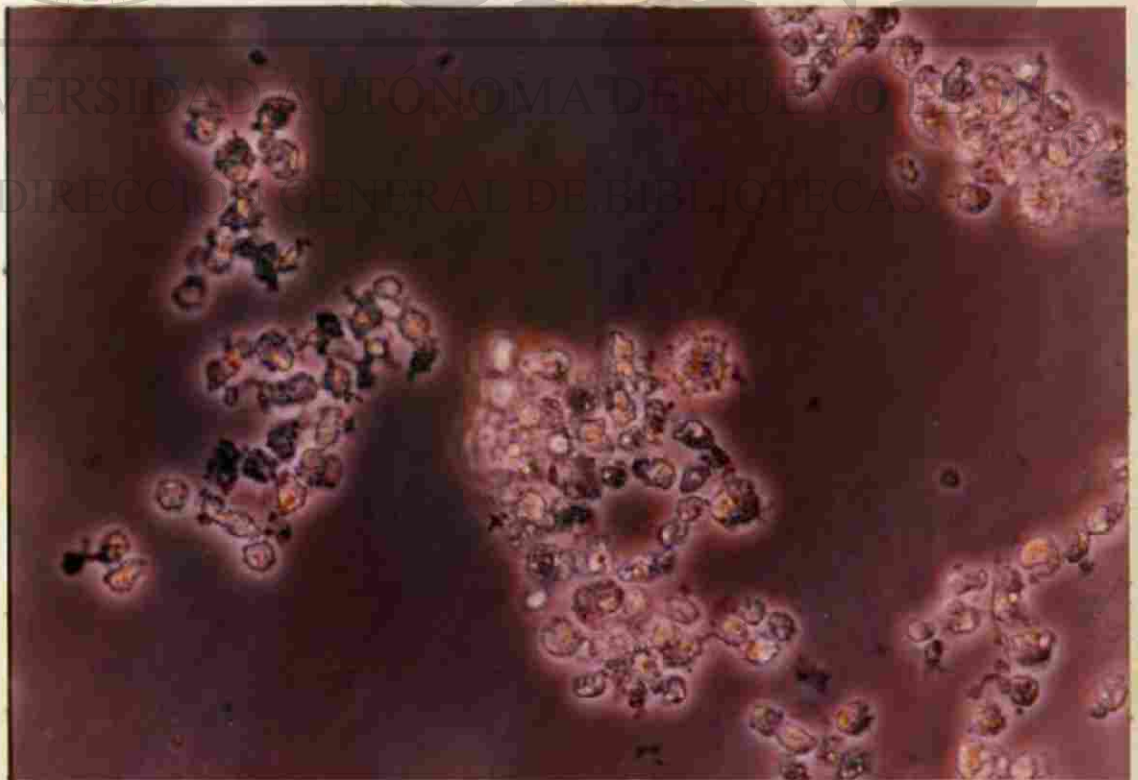
**Fig. 38' Células de Pulmón. Control**



**Fig. 38a' Células de Pulmón. Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml.**



**Fig. 38** Carcinoma pulmonar de células pequeñas NCI-H69.  
**Control.**



**Fig. 38a** Carcinoma pulmonar de células pequeñas NCI-H69.  
**Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml.**

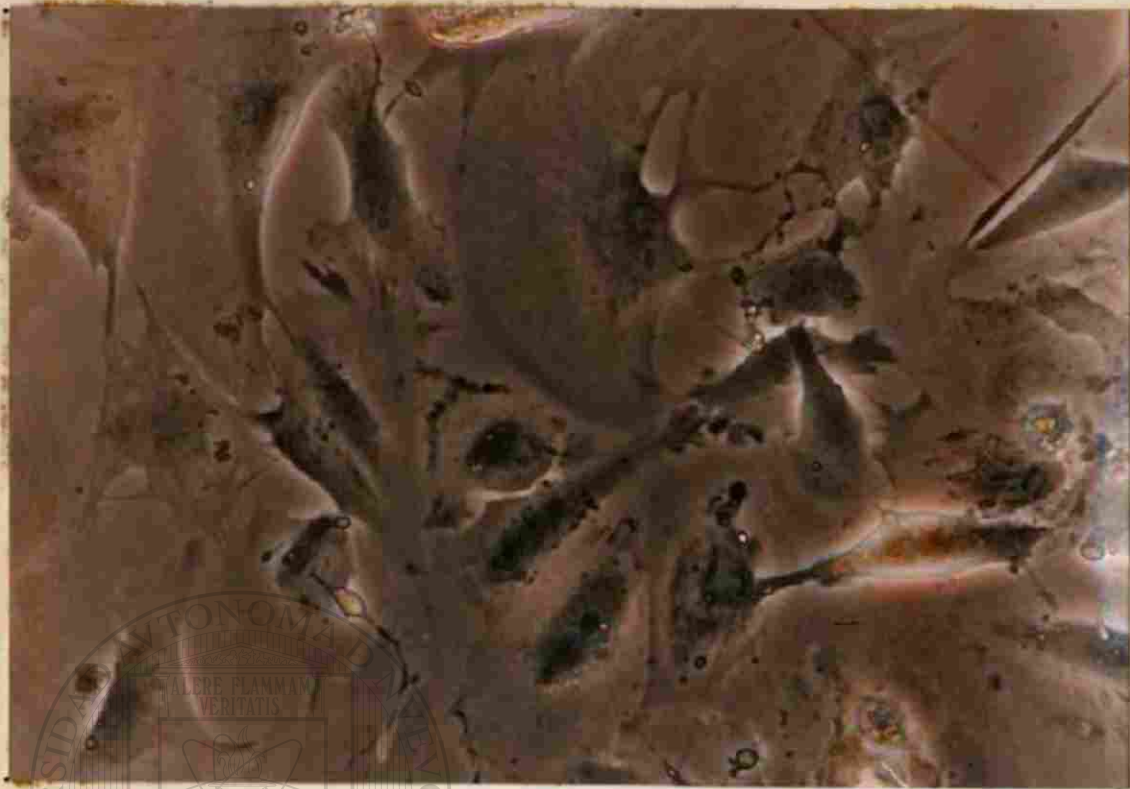


Fig. 39' Células de Colon. Control

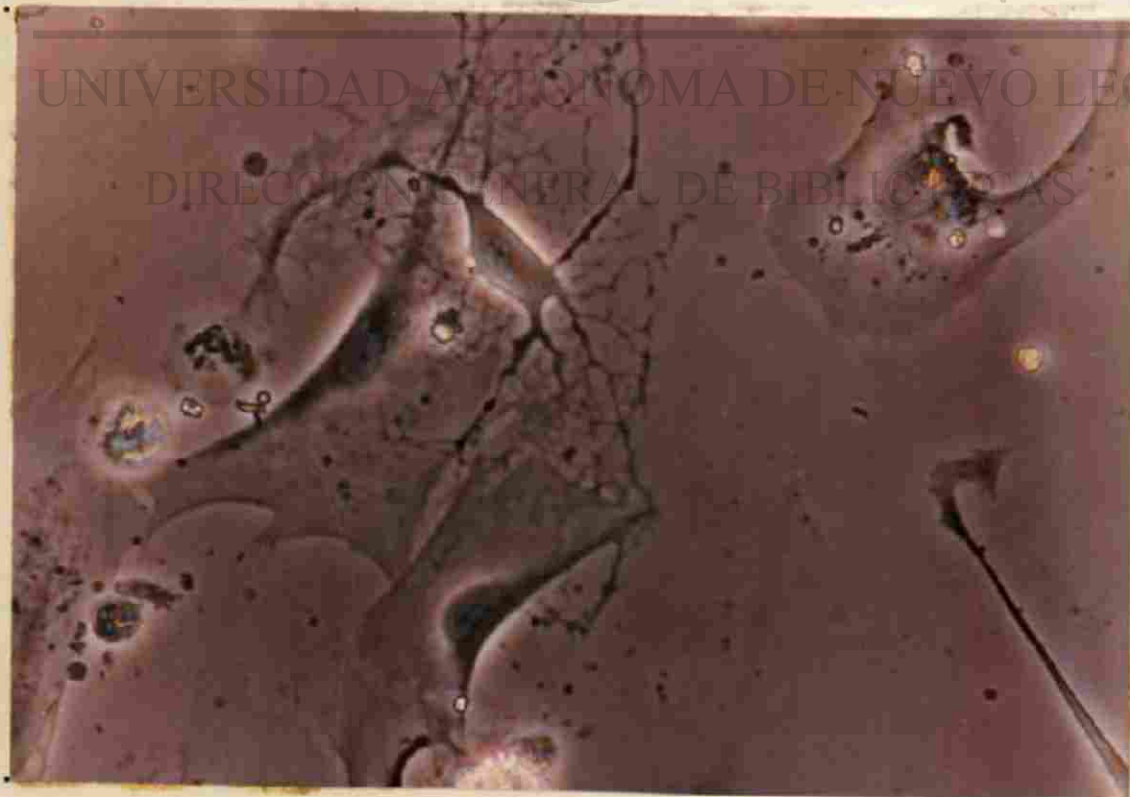
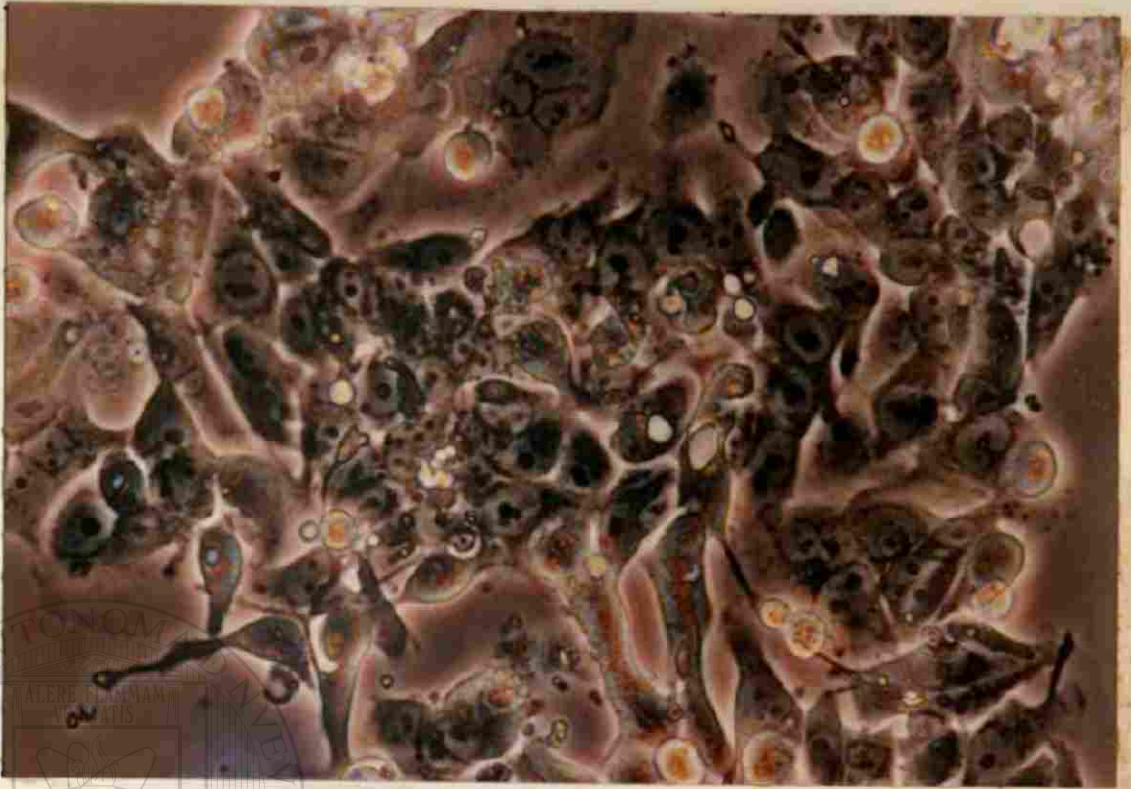
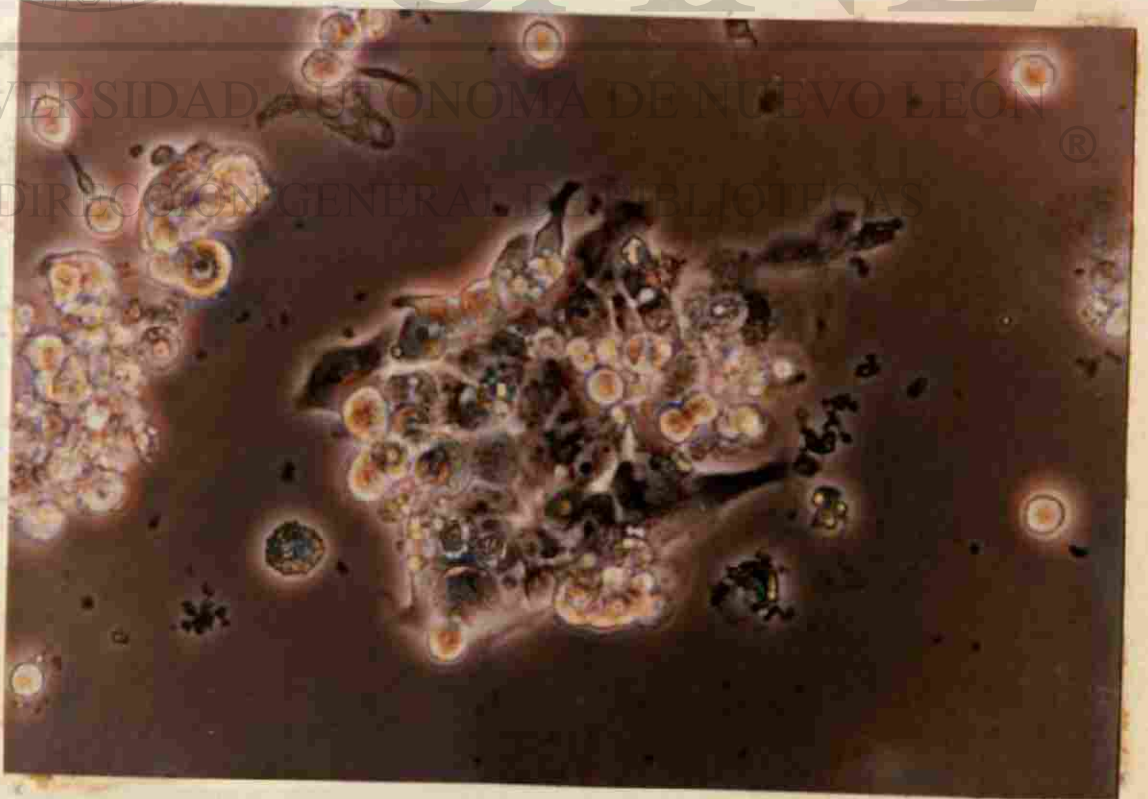


Fig. 39a' Células de Colon. Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml.



**Fig. 39 Adenocarcinoma de Colon LoVo. Control.**



**Fig. 39a Adenocarcinoma de Colon LoVo.  
Epidoxorrubicina 0.8 mcgr/ml.**





Fig. 40' Células de Chang. Control

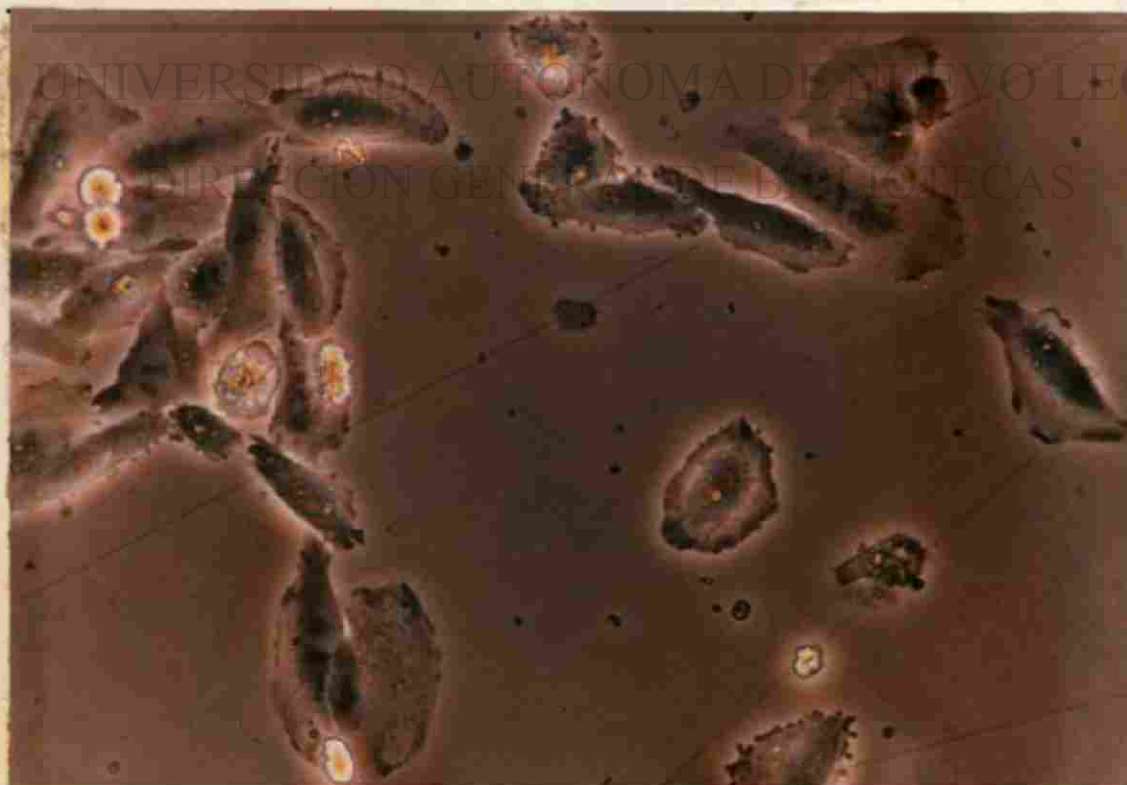
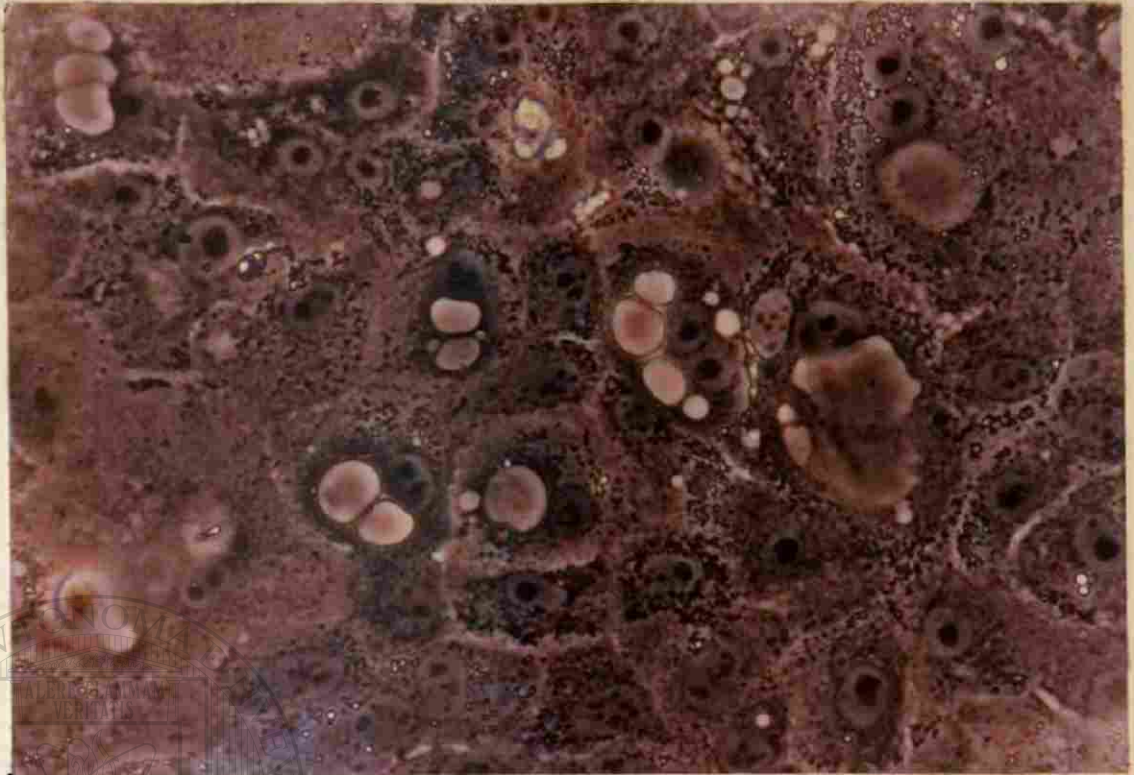
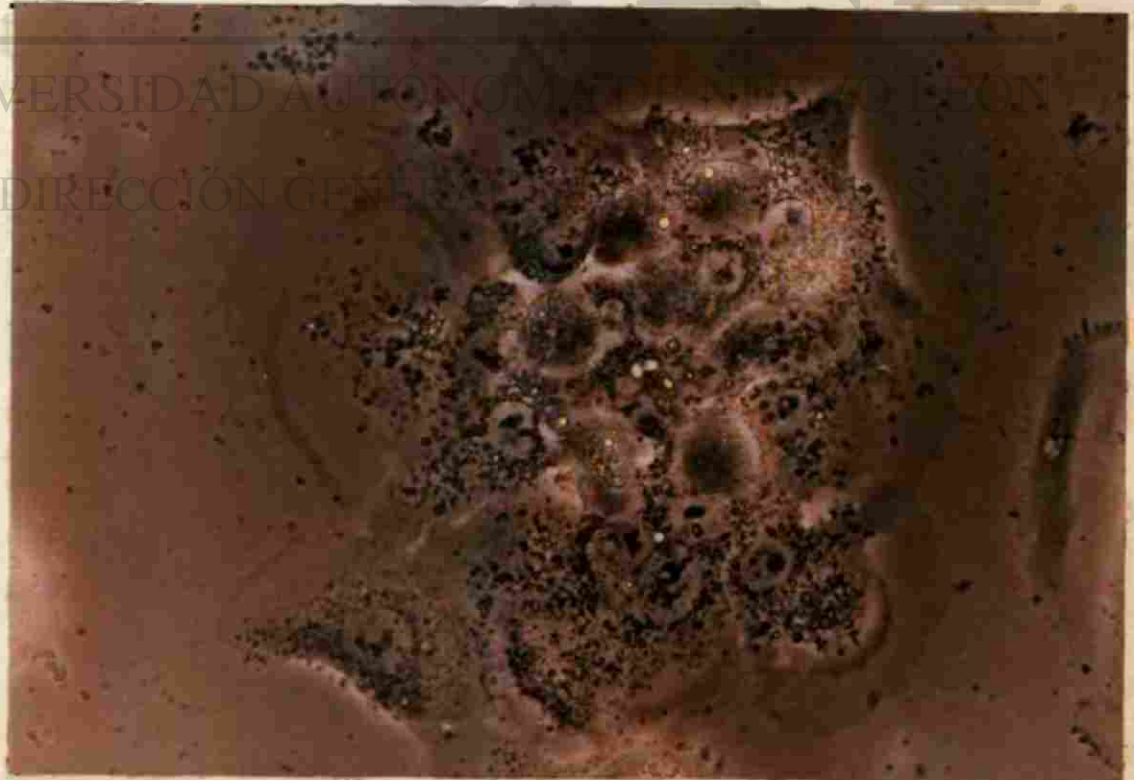


Fig. 40a' Células de Chang. Mitomicina 2 mcgr/ml.



**Fig. 40 Hepatoma PLC/PRF/5. Control.**



**Fig. 40a Hepatoma PLC/PRF/5. Mitomicina 2 mcgr/ml.**



Fig. 41' Células de Chang. Control



Fig. 41a' Células de Chang. Mitomicina 2 mcgr/ml.



**Fig. 41 Hepatoma Hep 3B. Control.**



**Fig. 41a Hepatoma Hep 3B. Mitomicina 2 mcgr/ml.**

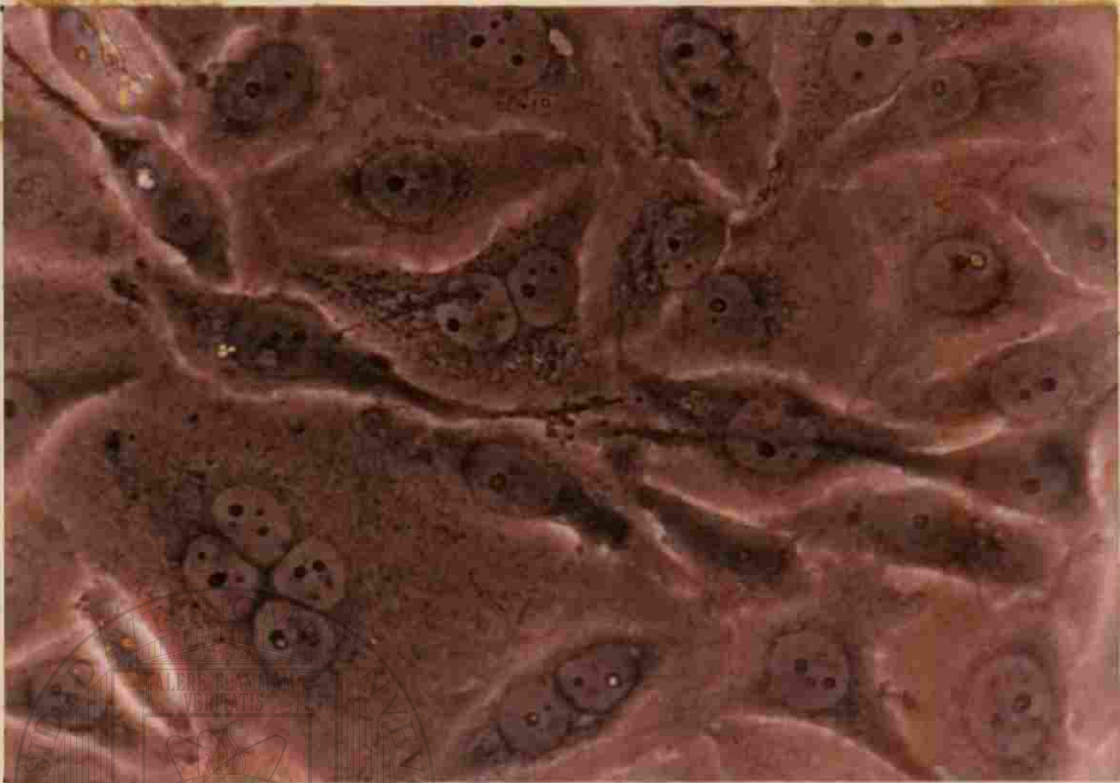


Fig. 42' Células de Chang. Control

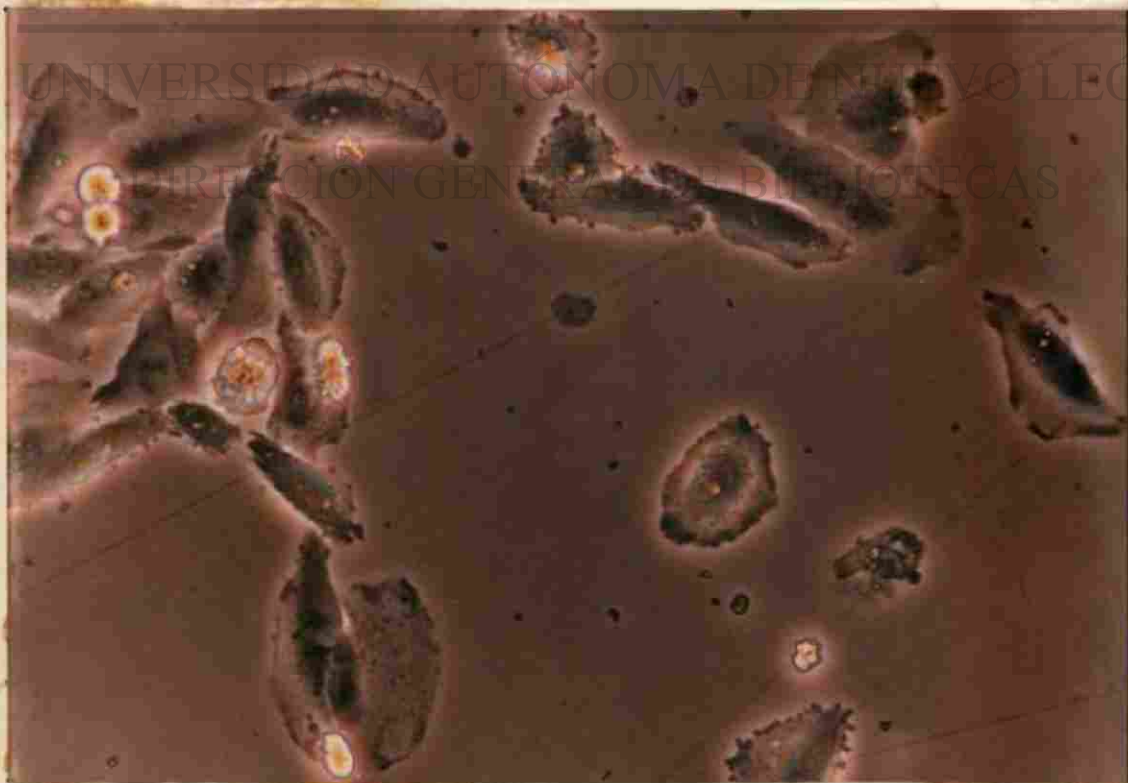
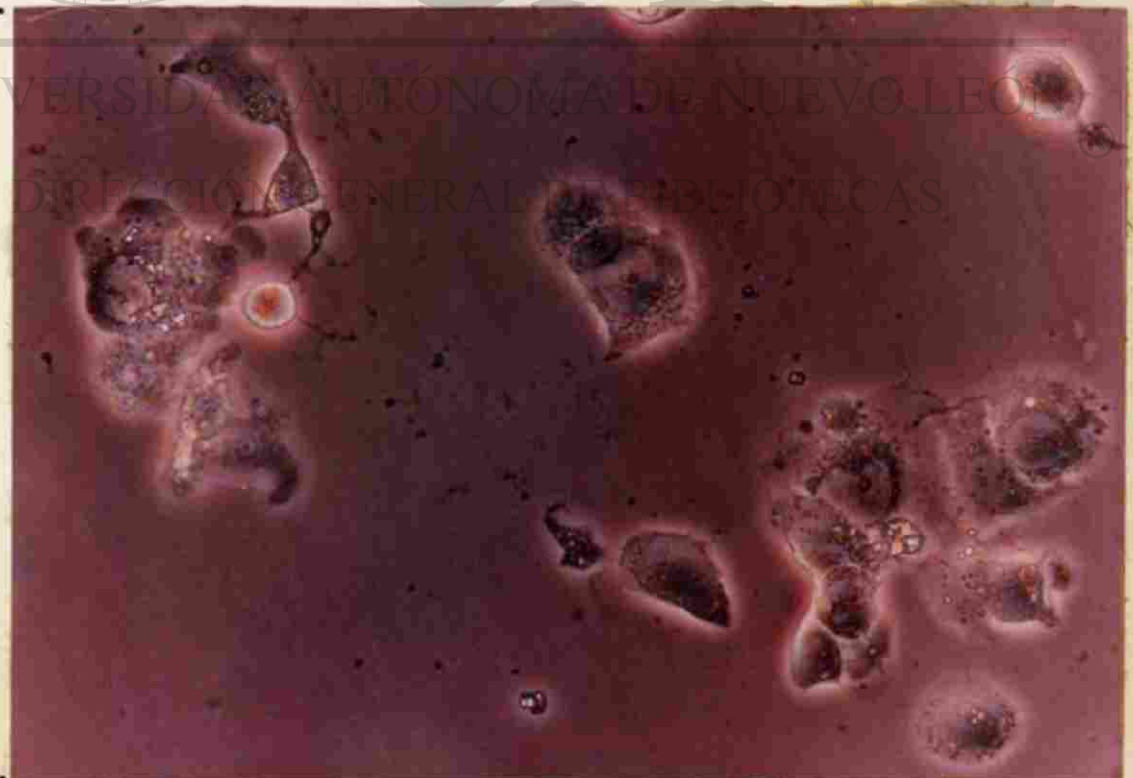


Fig. 42a' Células de Chang. Mitomicina 2 mcgr/ml.



**Fig. 42 Hepatoma Hep G2. Control.**



**Fig. 42a Hepatoma Hep G2. Mitomicina 2 mcgr/ml.**

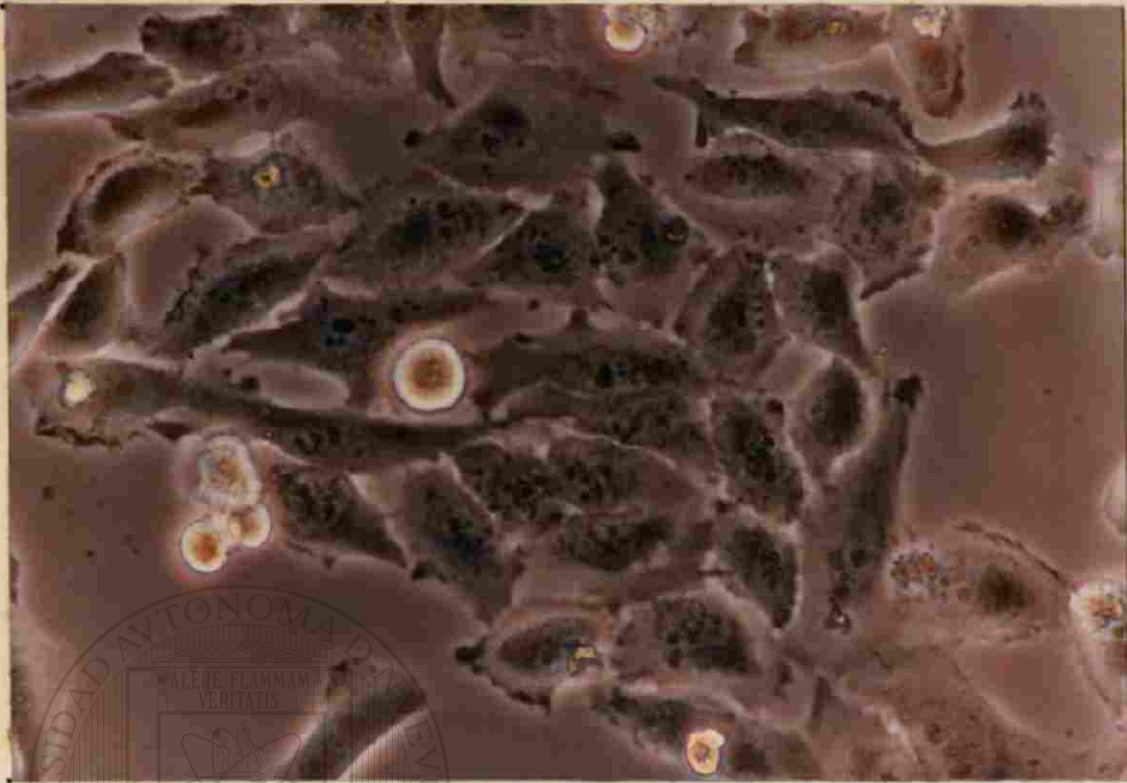


Fig. 43' Células de Pulmón. Control

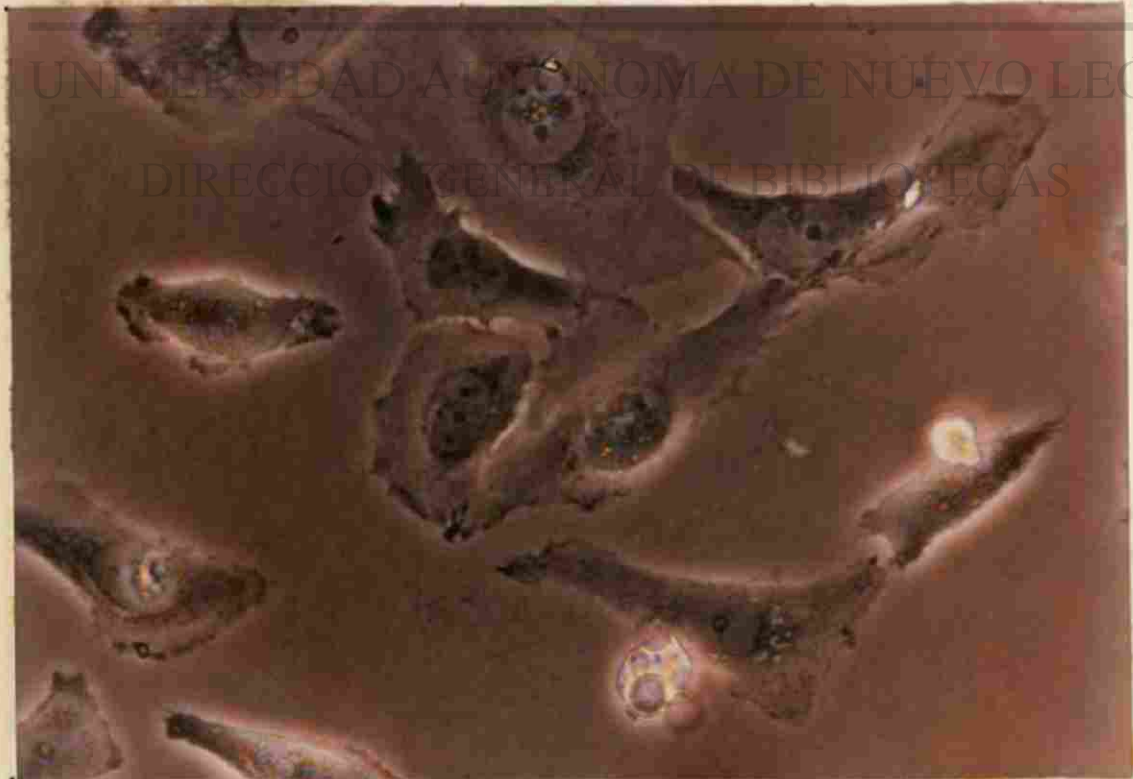
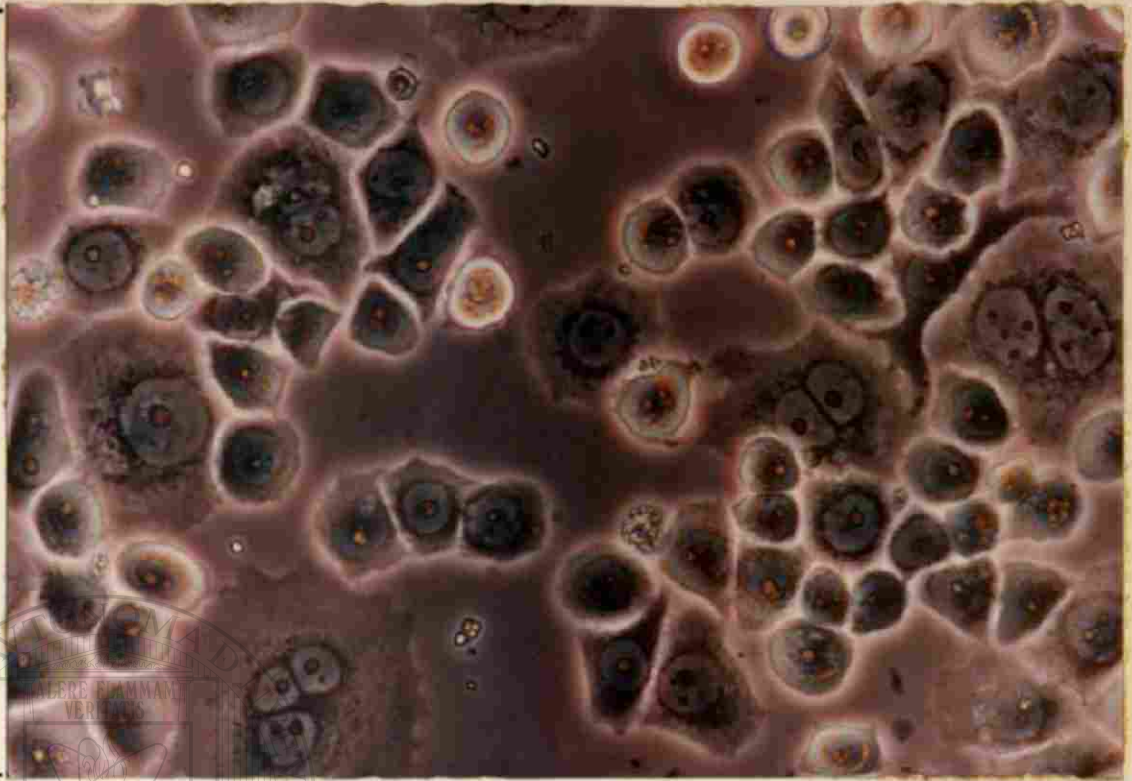
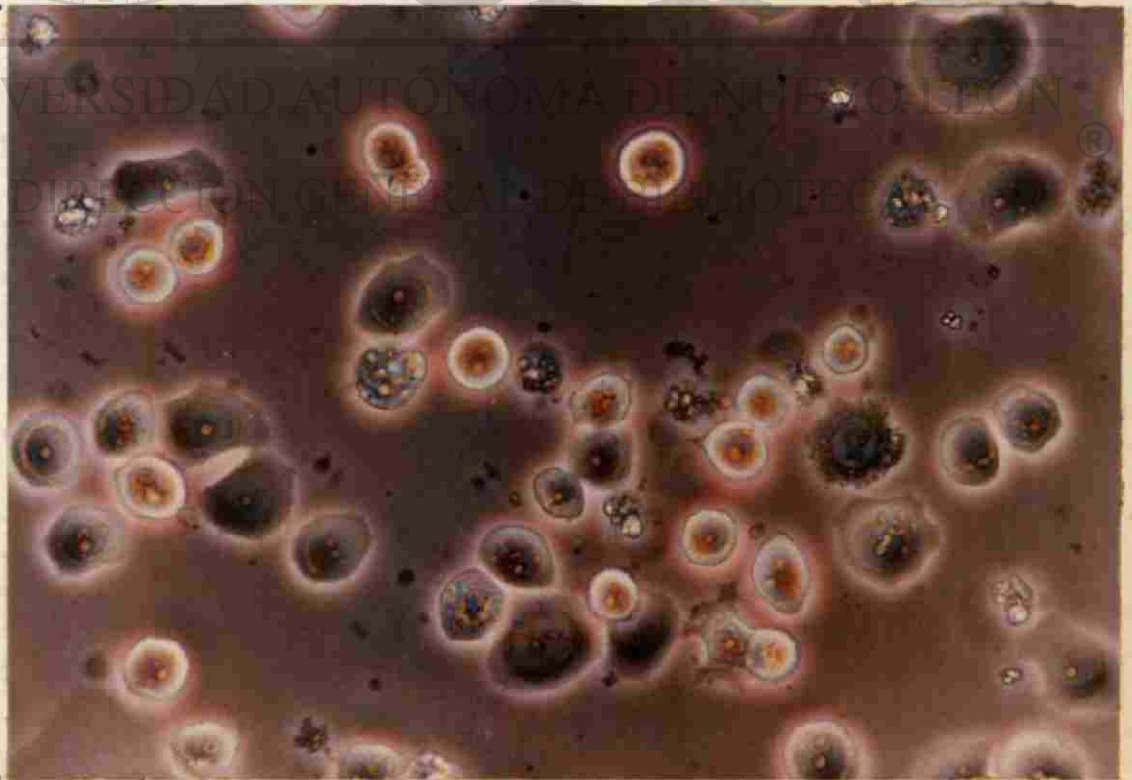


Fig. 43a' Células de Pulmón. Mitomicina 2 mcgr/ml.

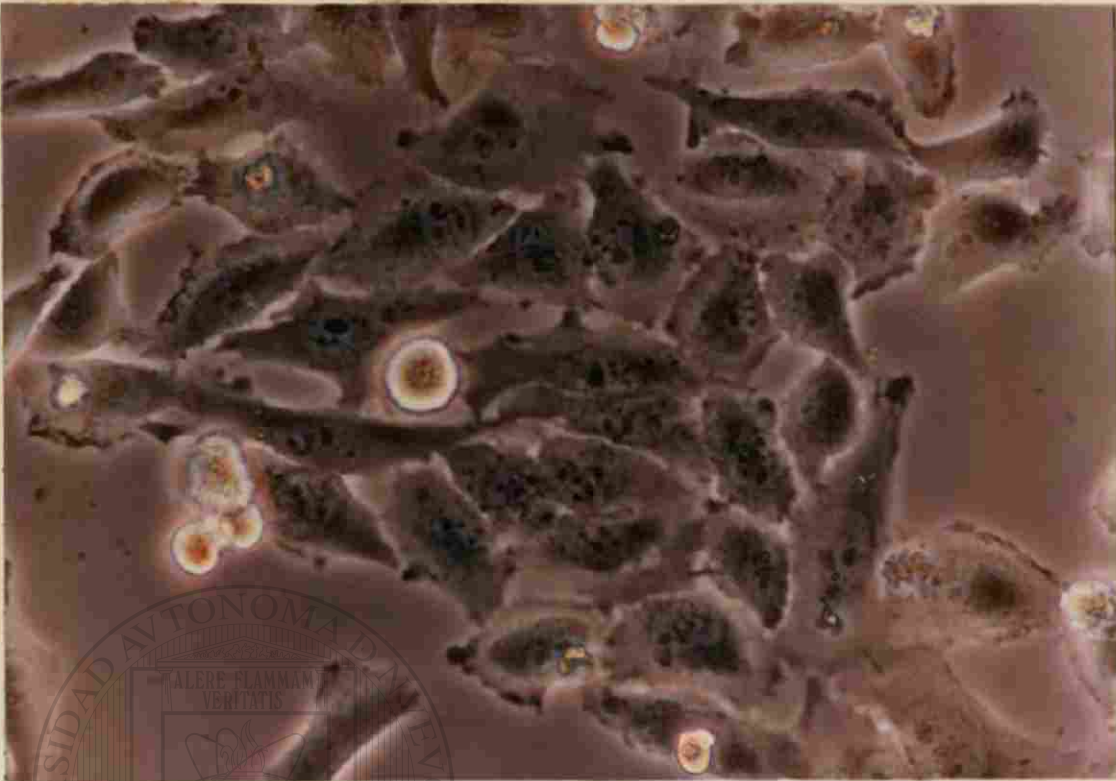


**Fig. 43 Carcinoma broncogénico ChaGoK-1. Control.**

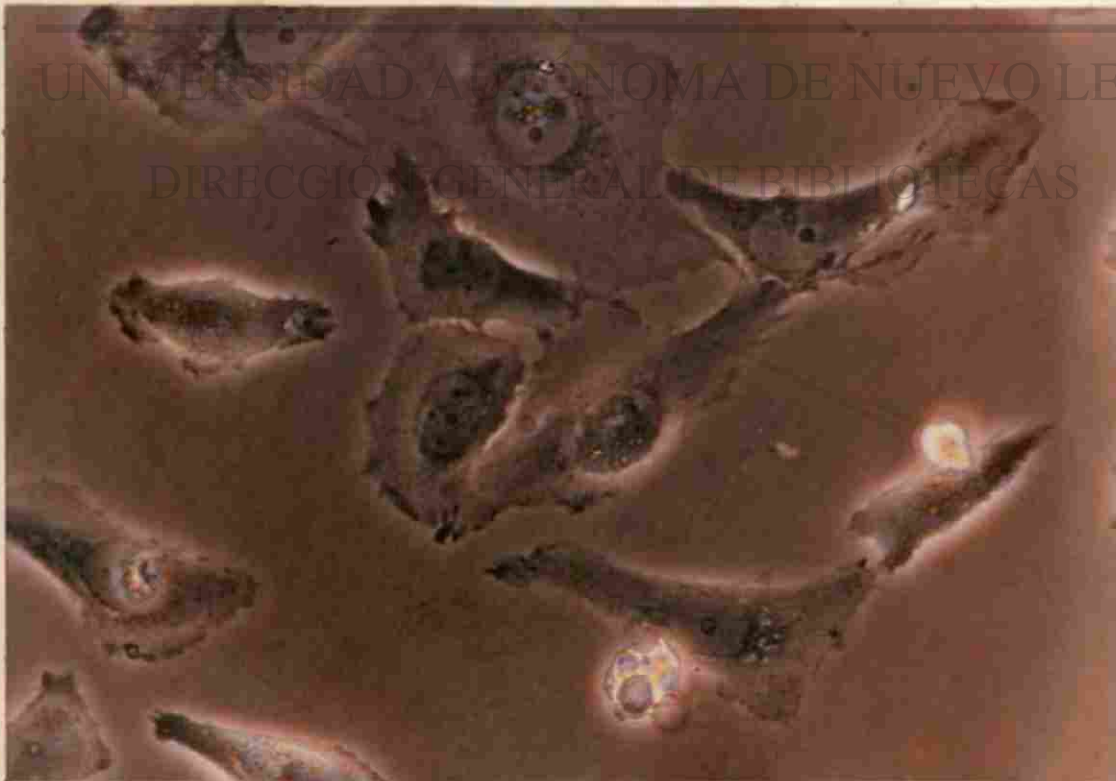


**Fig. 43a Carcinoma broncogénico ChaGoK-1.  
Mitomicina 2 mcgr/ml.**

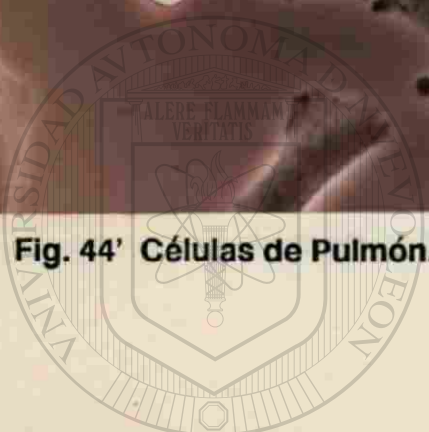




**Fig. 44' Células de Pulmón. Control**



**Fig. 44a' Células de Pulmón. Mitomicina 2 mcgr/ml.**



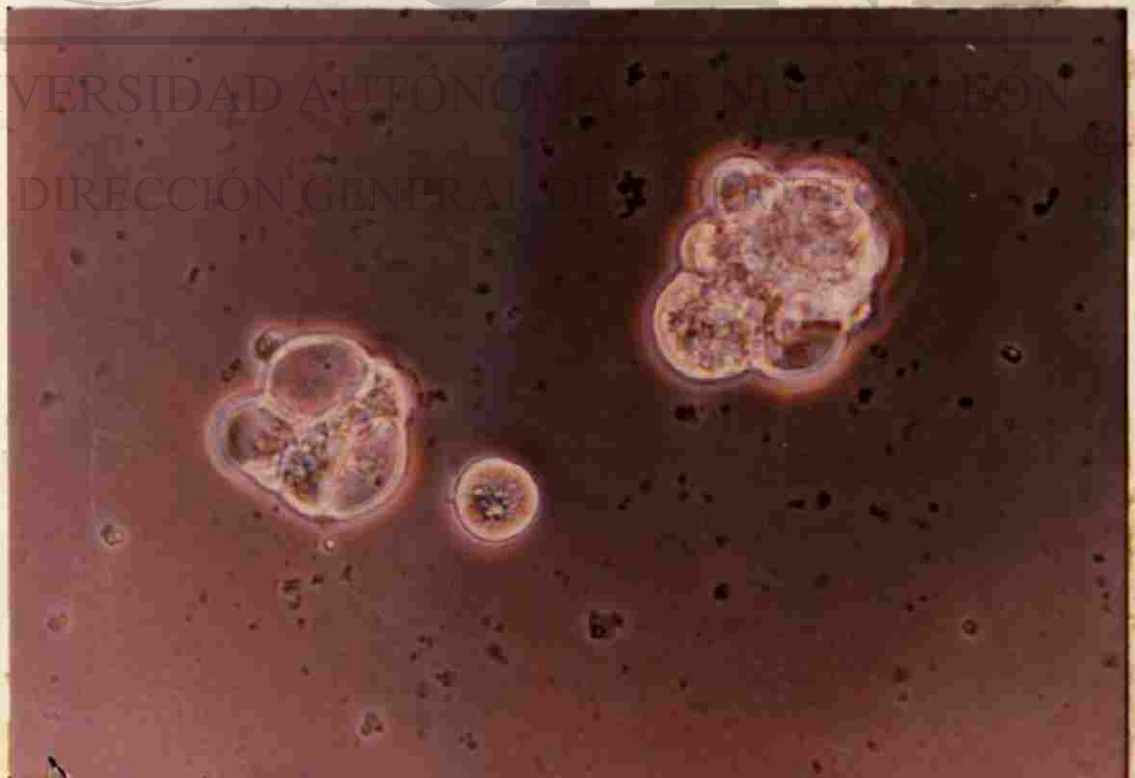
UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

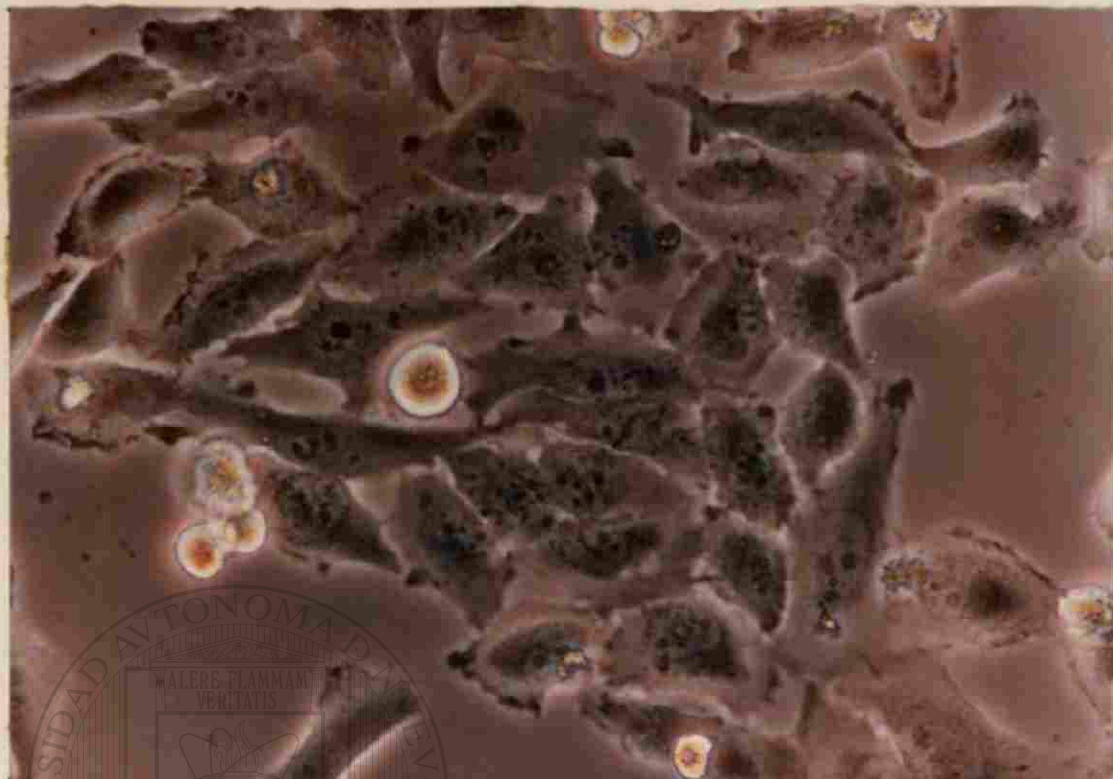




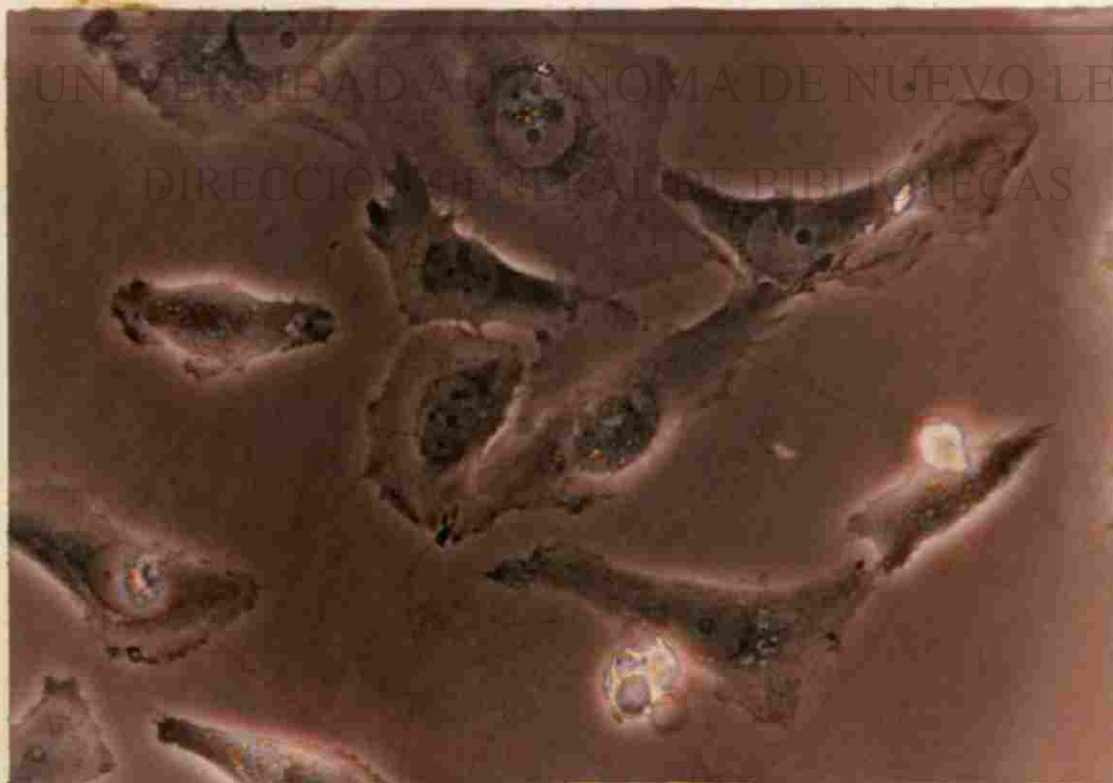
**Fig. 44 Adenocarcinoma pulmonar Calu-3. Control.**



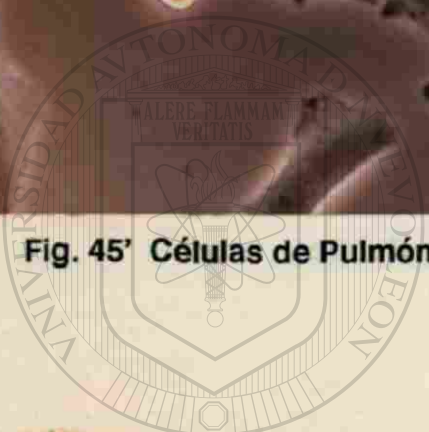
**Fig. 44a Adenocarcinoma pulmonar Calu-3.  
Mitomicina 2 mcgr/ml.**



**Fig. 45' Células de Pulmón. Control**



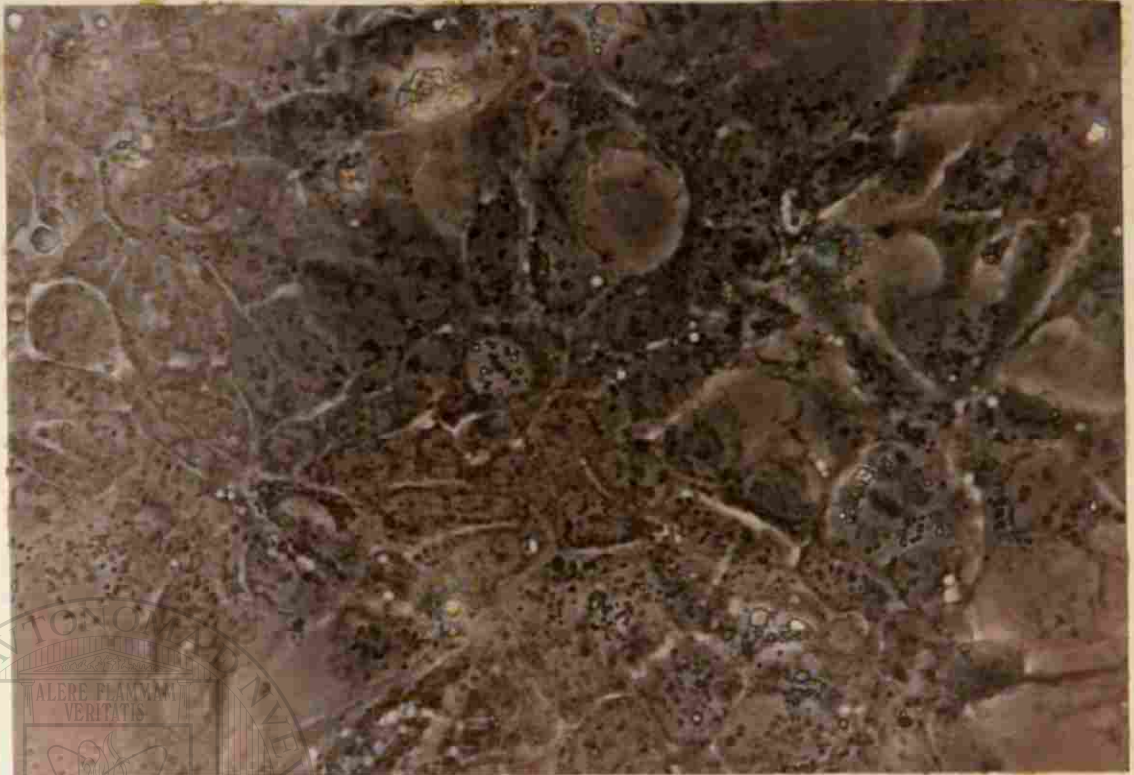
**Fig. 45a' Células de Pulmón. Mitomicina 2 mcgr/ml.**



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

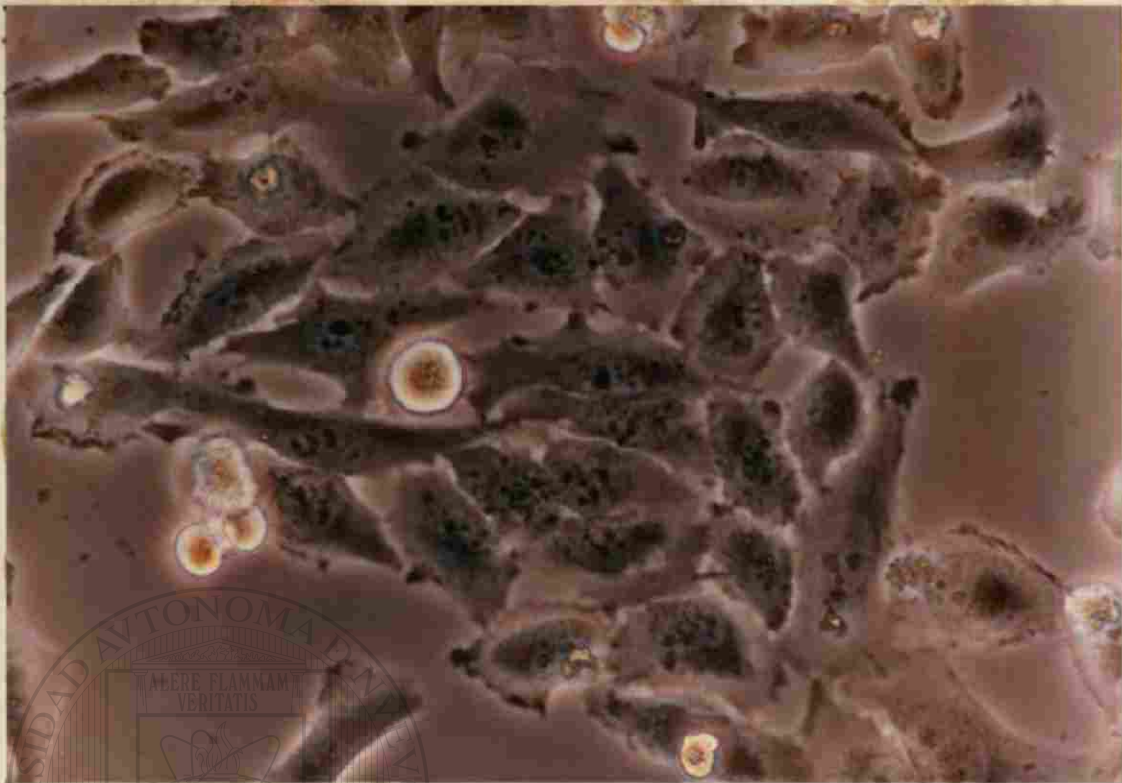
®



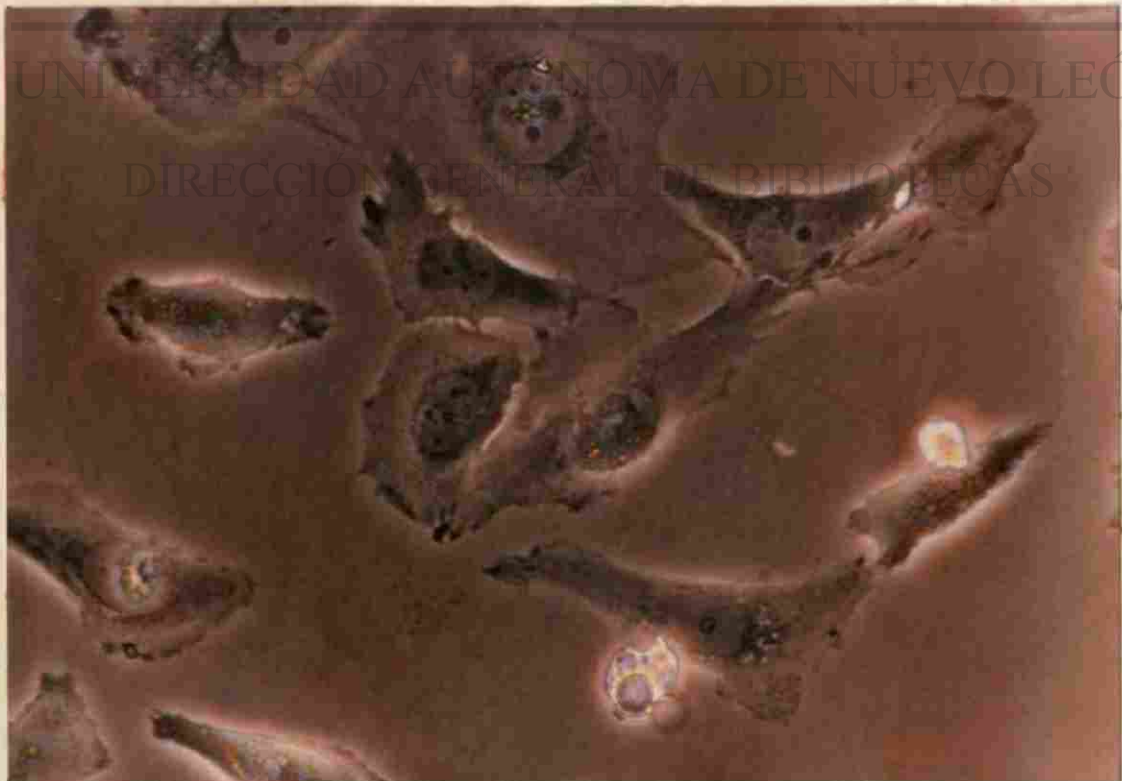
**Fig. 45 Carcinoma pulmonar de células escamosas SK-Mes-1.  
Control.**



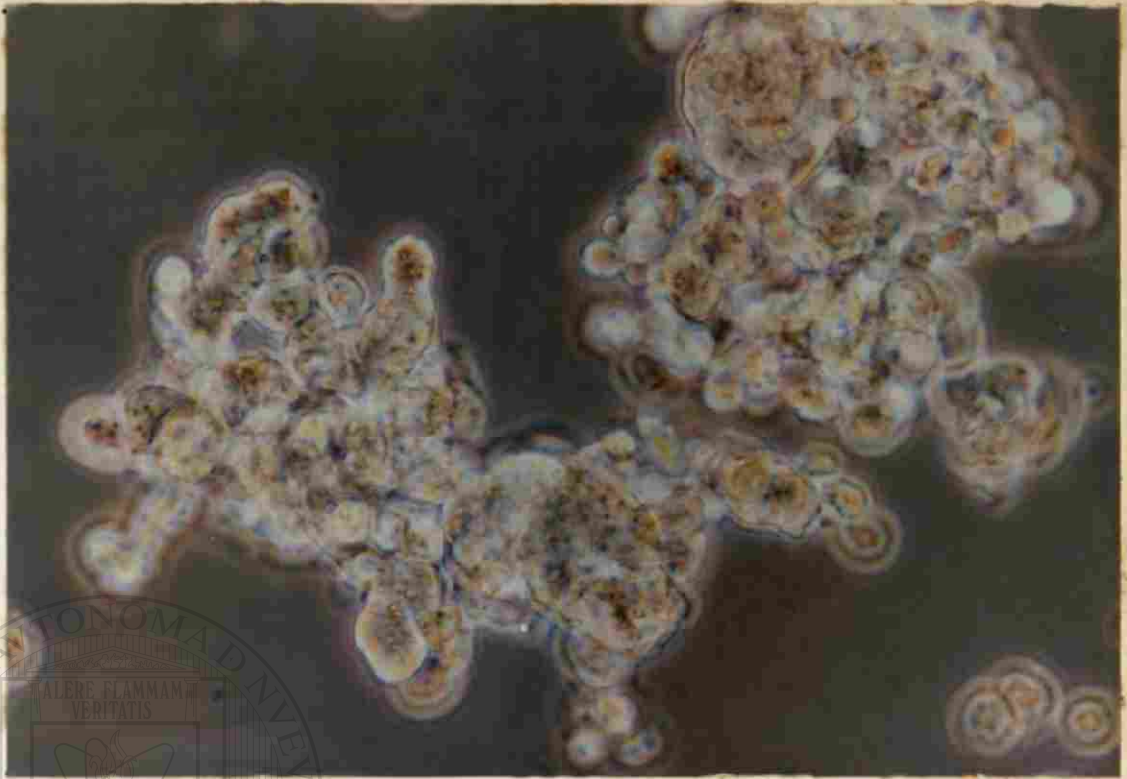
**Fig. 45a Carcinoma pulmonar de células escamosas SK-Mes-1.  
Mitomicina 2 mcgr/ml.**



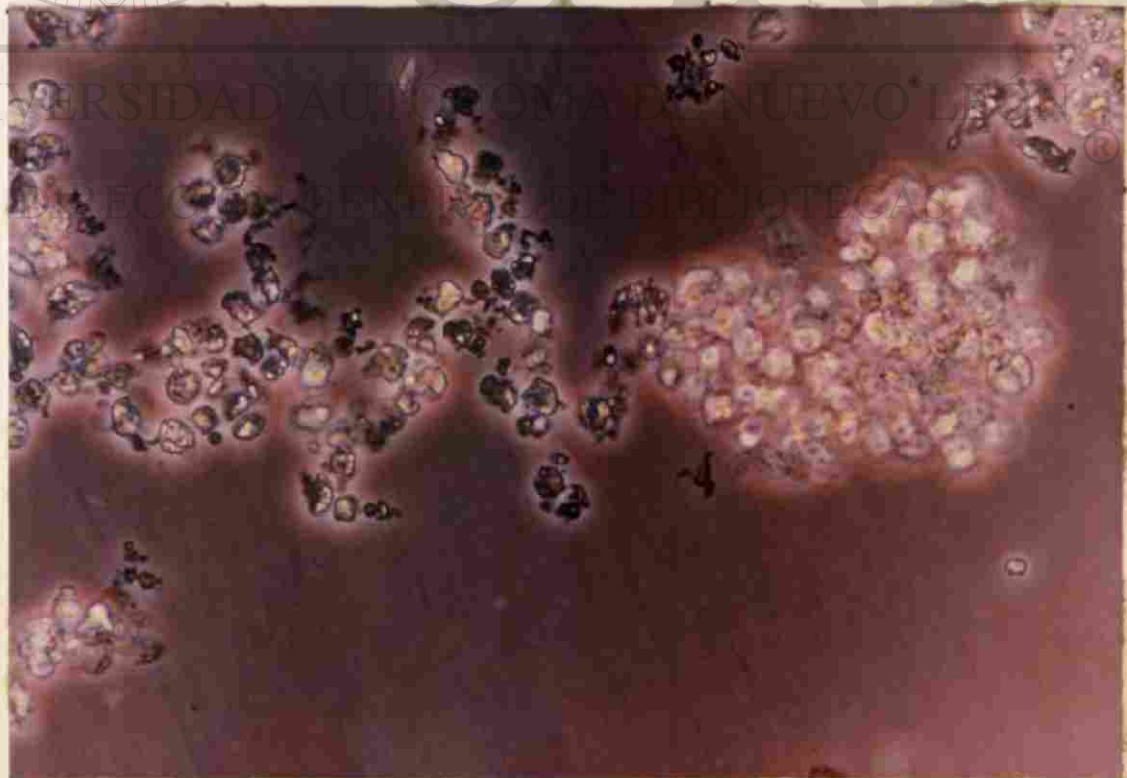
**Fig. 46' Células de Pulmón. Control**



**Fig. 46a' Células de Pulmón. Mitomicina 2 mcgr/ml.**



**Fig. 46** Carcinoma pulmonar de células pequeñas NCI-H69.  
**Control.**



**Fig. 46a** Carcinoma pulmonar de células pequeñas NCI-H69.  
**Mitomicina 2 mcgr/ml.**

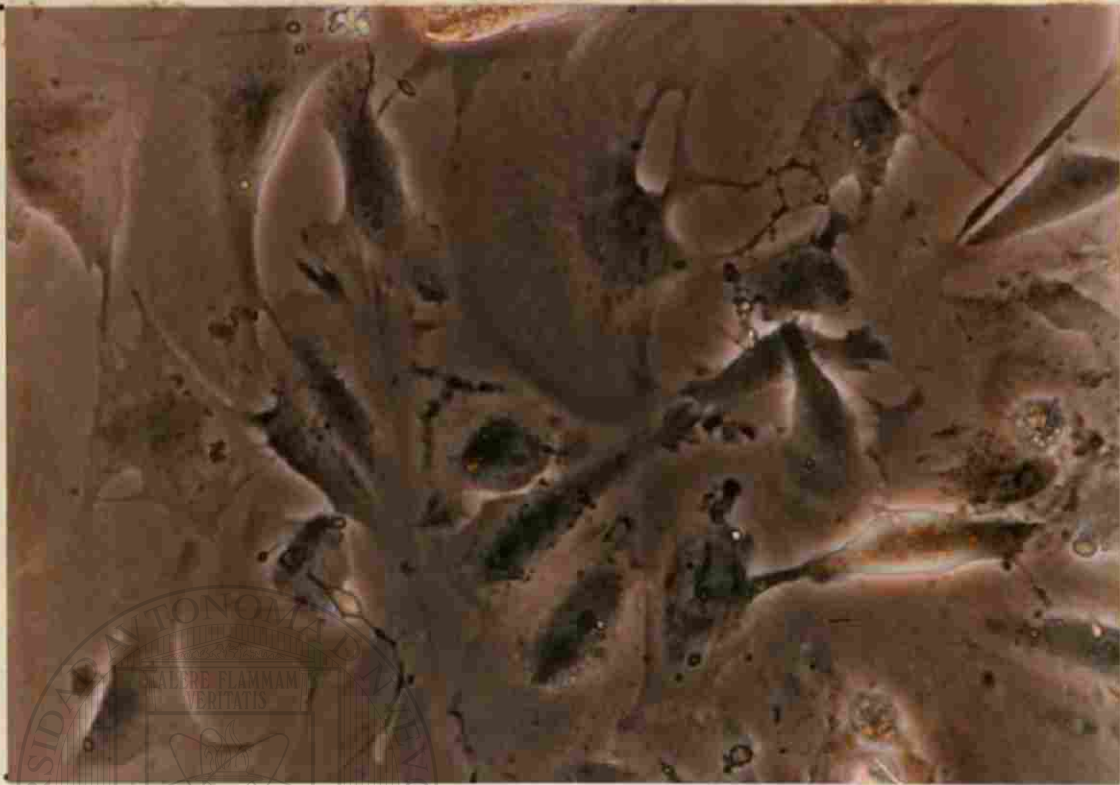
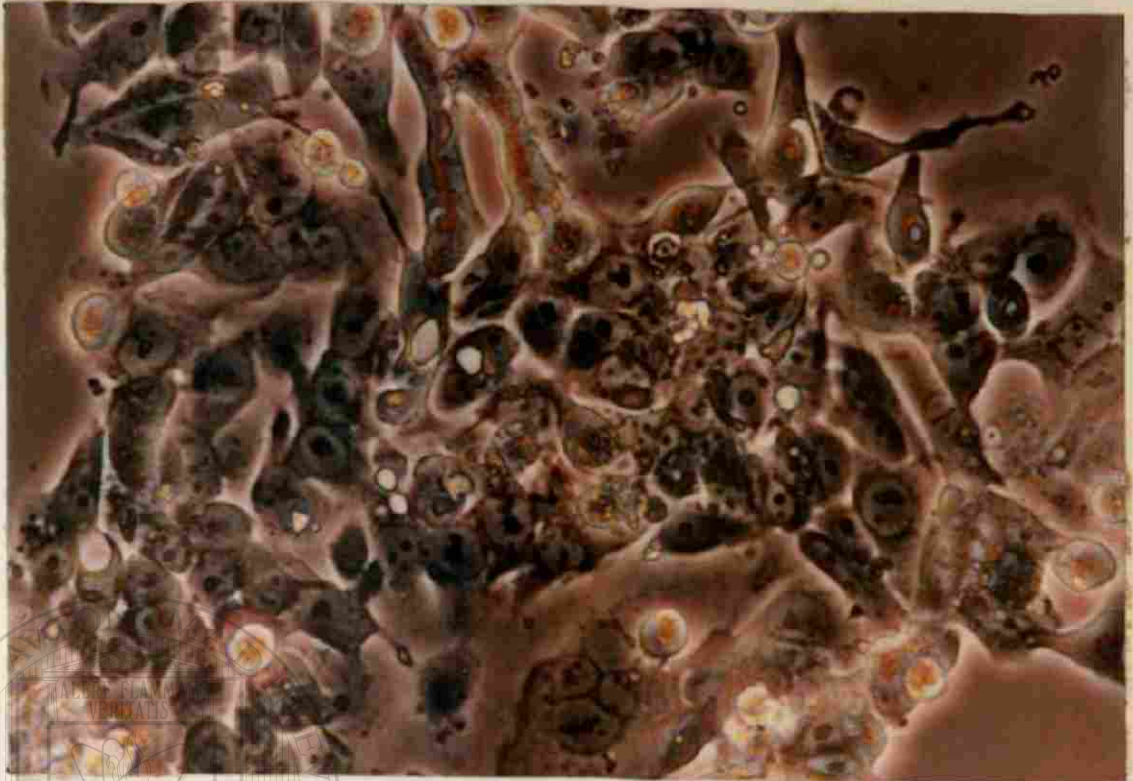


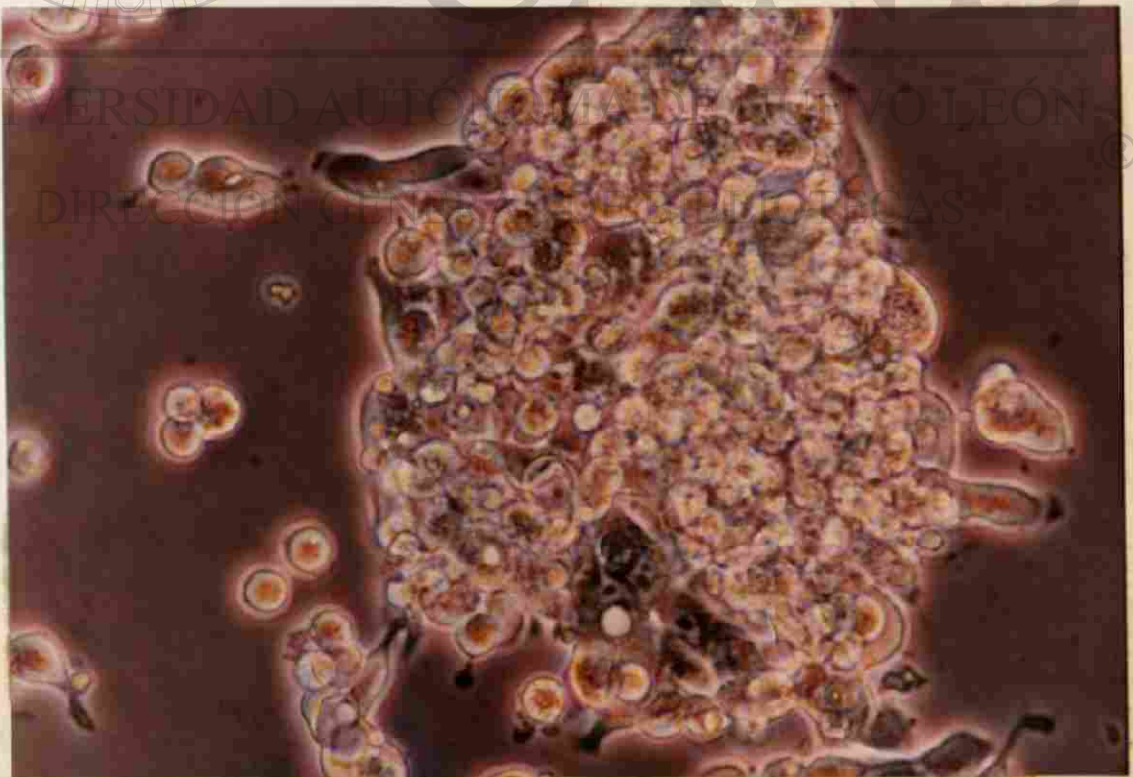
Fig. 47' Células de Colon. Control



Fig. 47a' Células de Colon. Mitomicina 2 mcgr/ml.



**Fig. 47 Adenocarcinoma de Colon LoVo. Control**



**Fig. 47a Adenocarcinoma de Colon LoVo.  
Mitomicina 2 mcgr/ml.**





Fig. 48' Células de Chang. Control

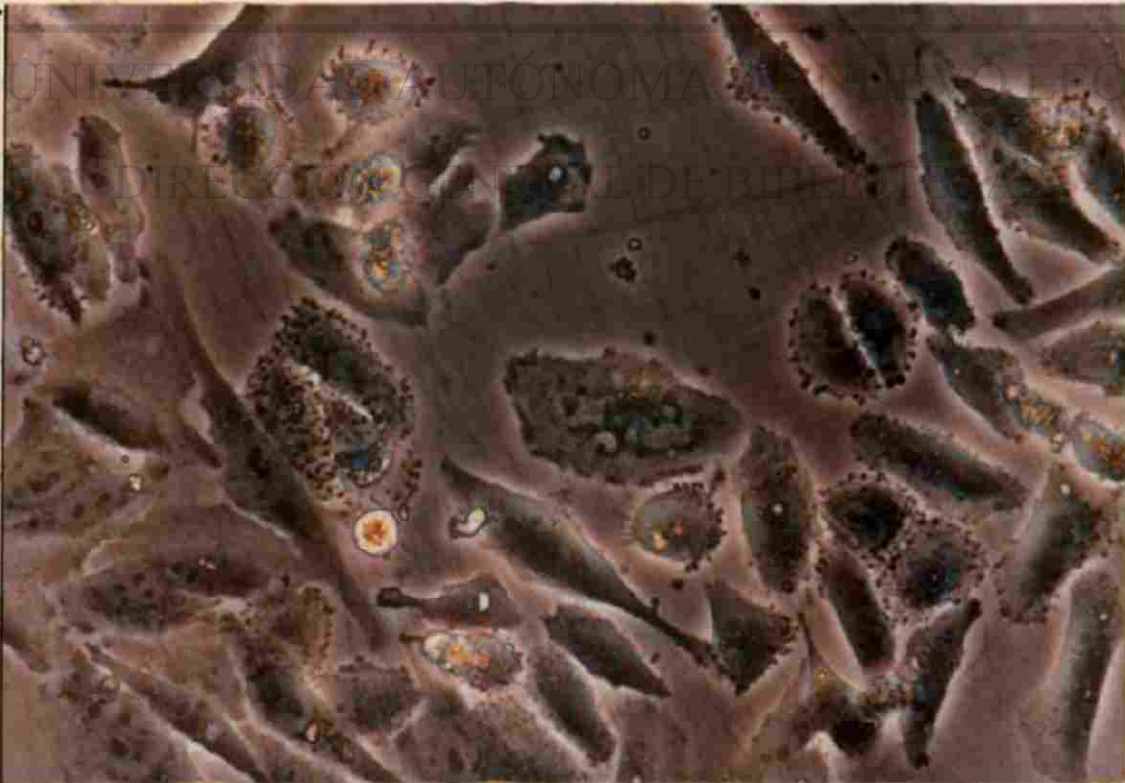
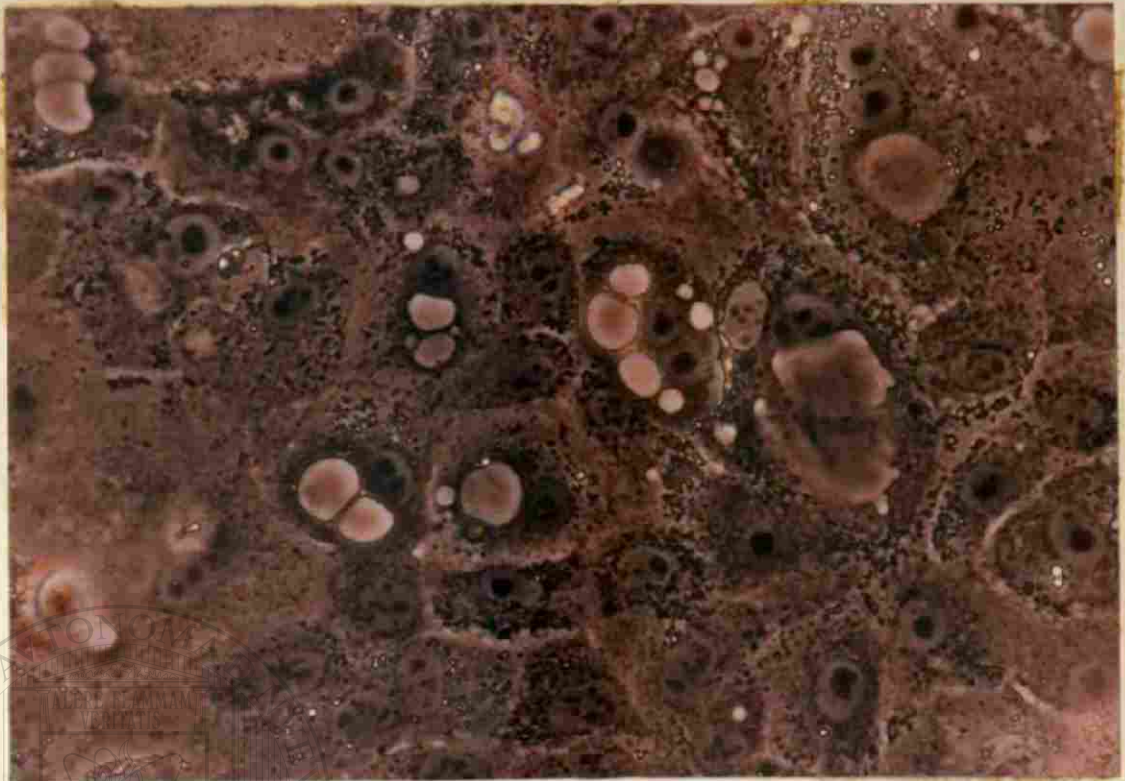
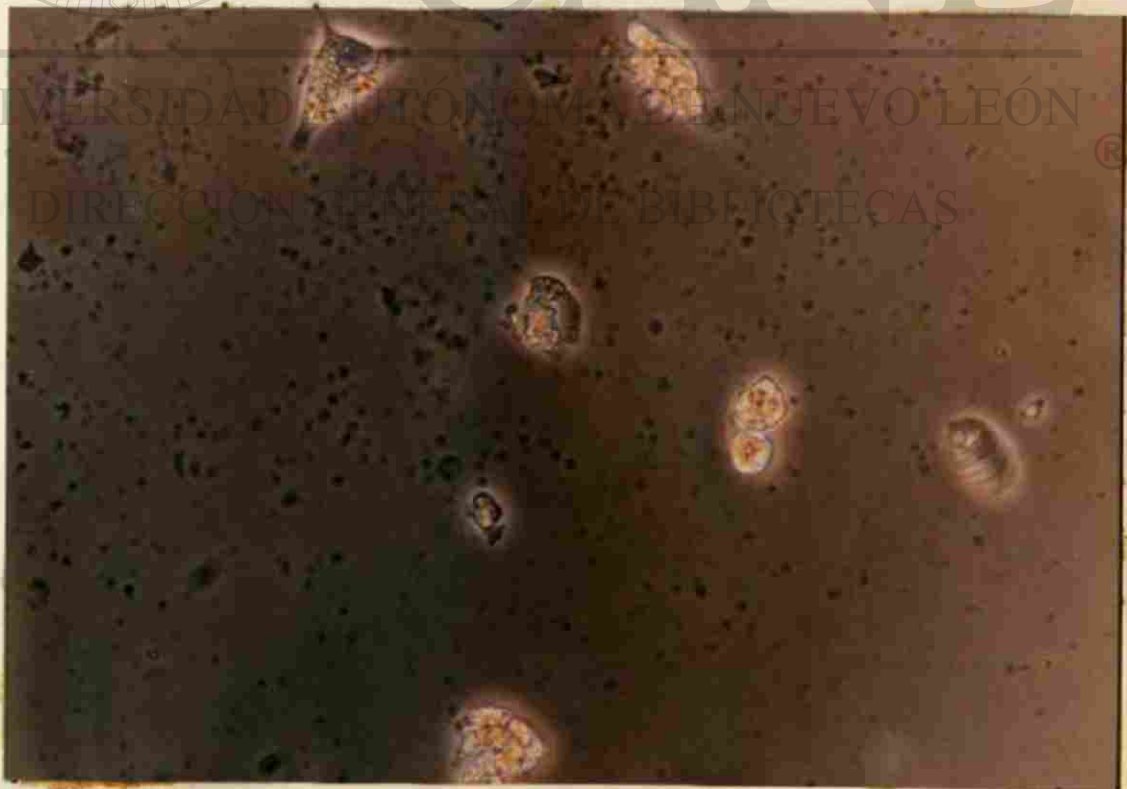


Fig. 48a' Células de Chang. T-514 80 mcgr/ml.



**Fig. 48 Hepatoma PLC/PRF/5. Control**



**Fig. 48a Hepatoma PLC/PRF/5. T-514 5 mcgr-ml.**

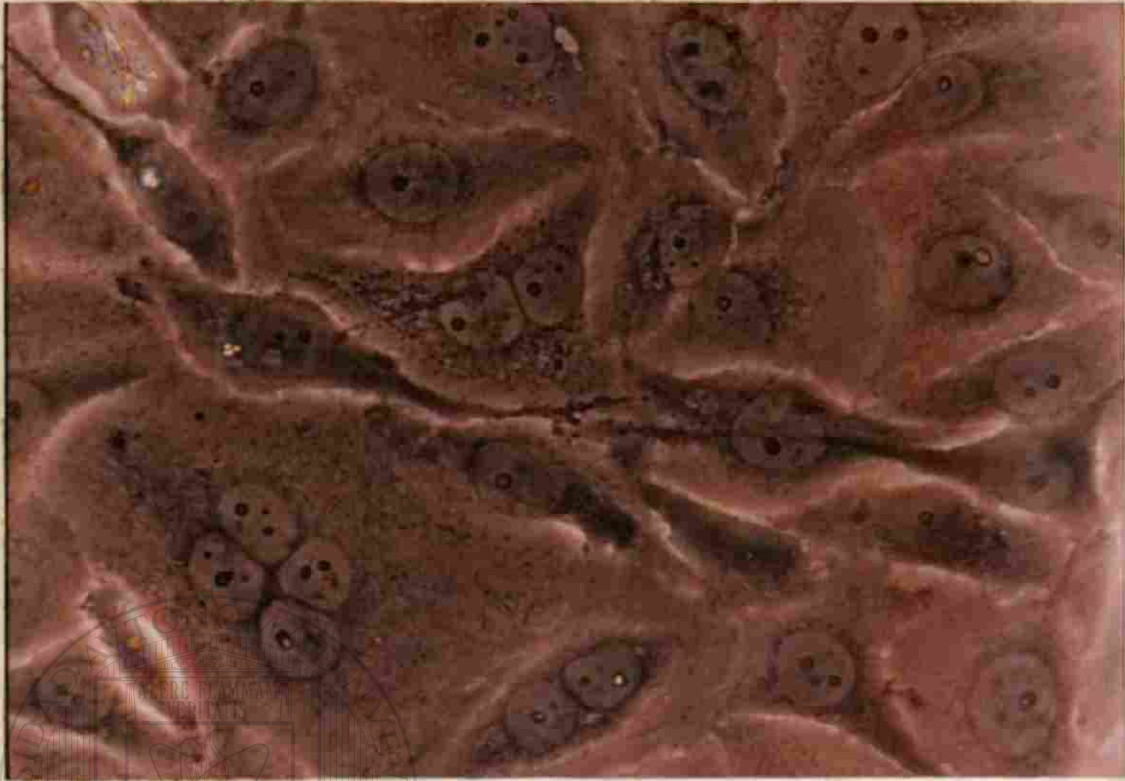


Fig. 49' Células de Chang. Control

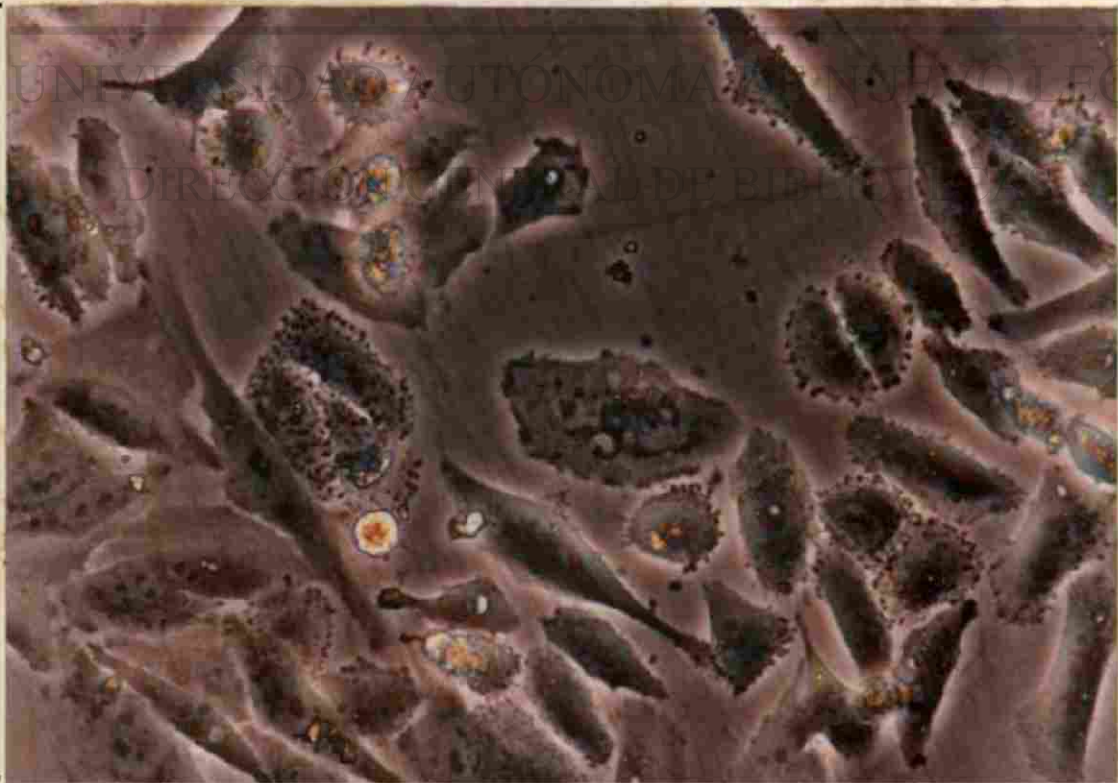


Fig. 49a' Células de Chang. T-514 80 mcgr/ml.



**Fig. 49 Hepatoma Hep 3B. Control**



**Fig. 49a Hepatoma Hep 3B. T-514 5 mcgr-ml.**

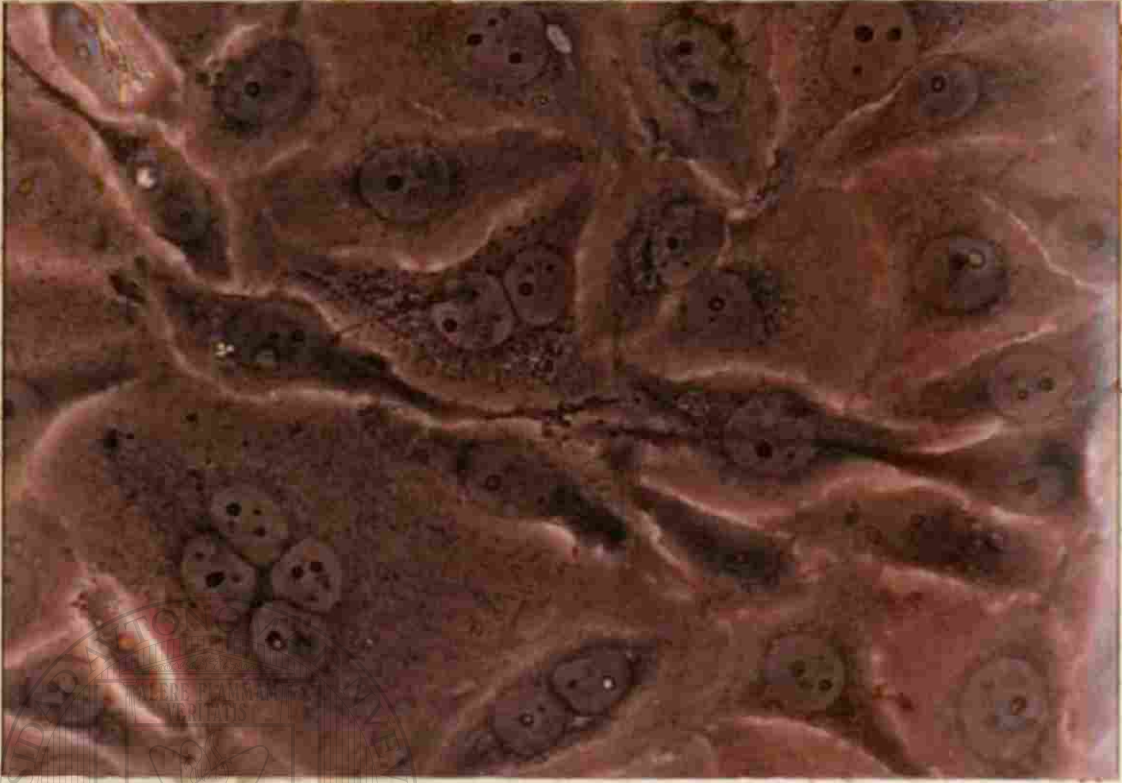


Fig. 50' Células de Chang. Control

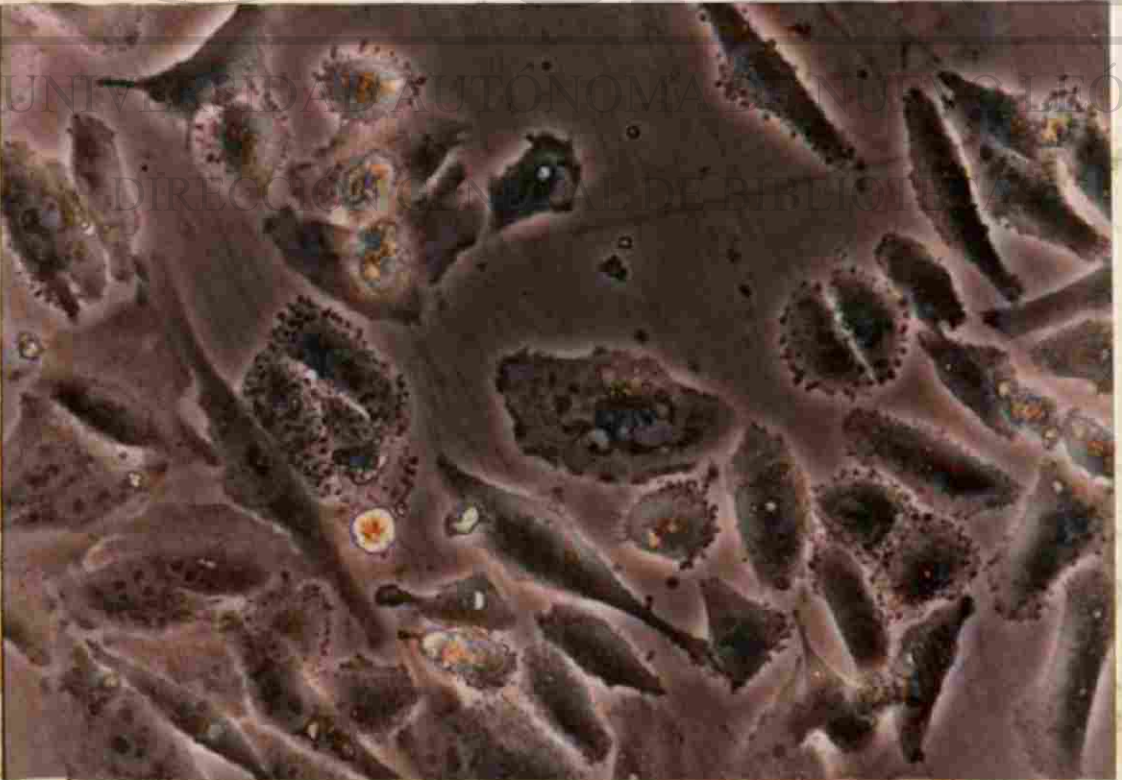
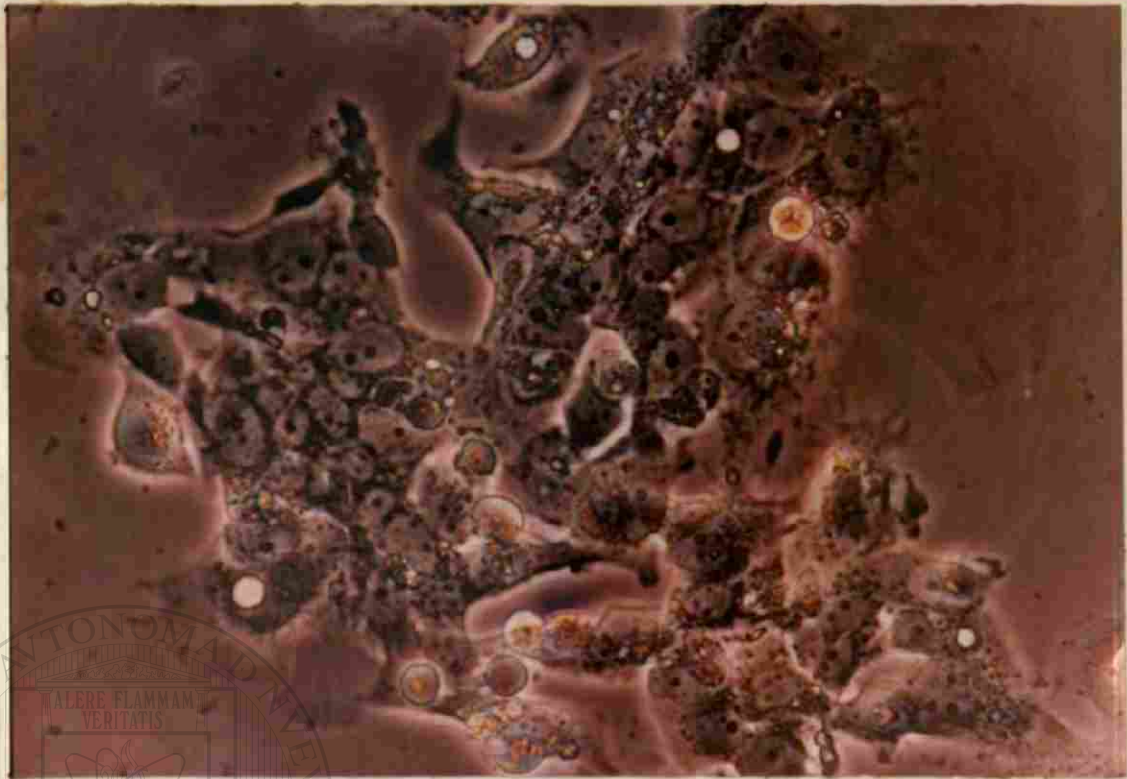
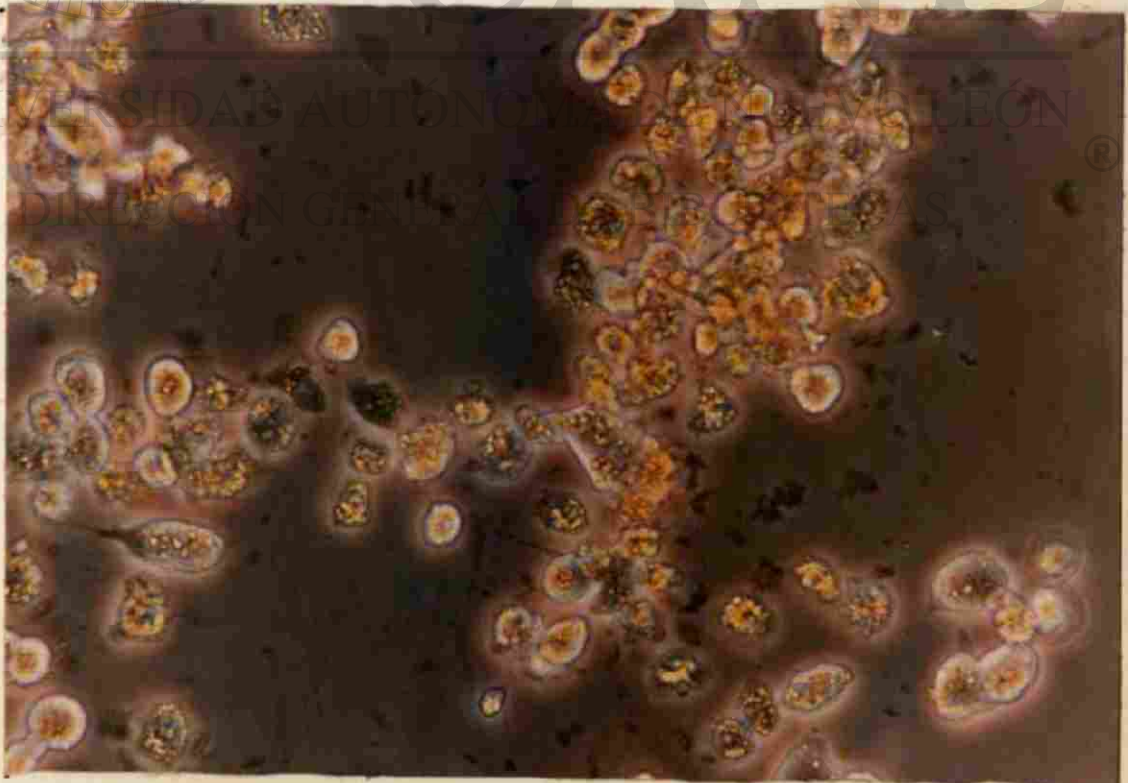


Fig. 50a' Células de Chang. T-514 80 mcgr/ml.



**Fig. 50 Hepatoma Hep G2. Control**



**Fig. 50a Hepatoma Hep G2. T-514 5 mcgr-ml.**

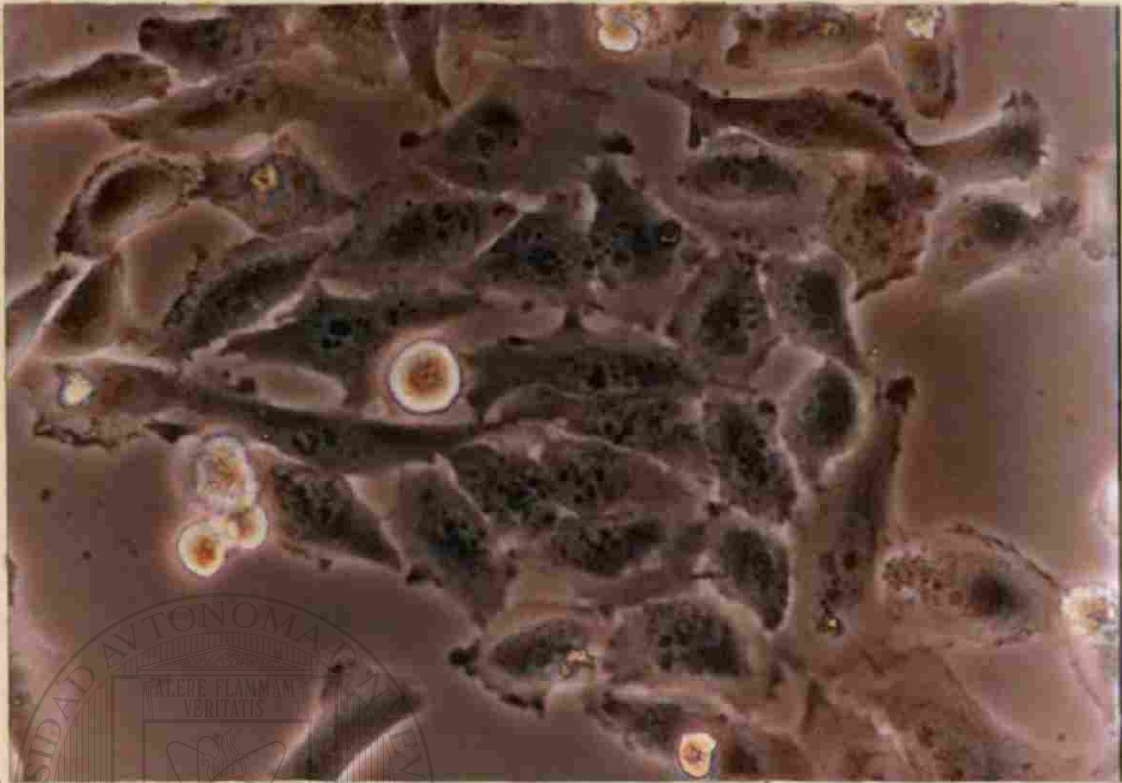


Fig. 51' Células de Pulmón. Control

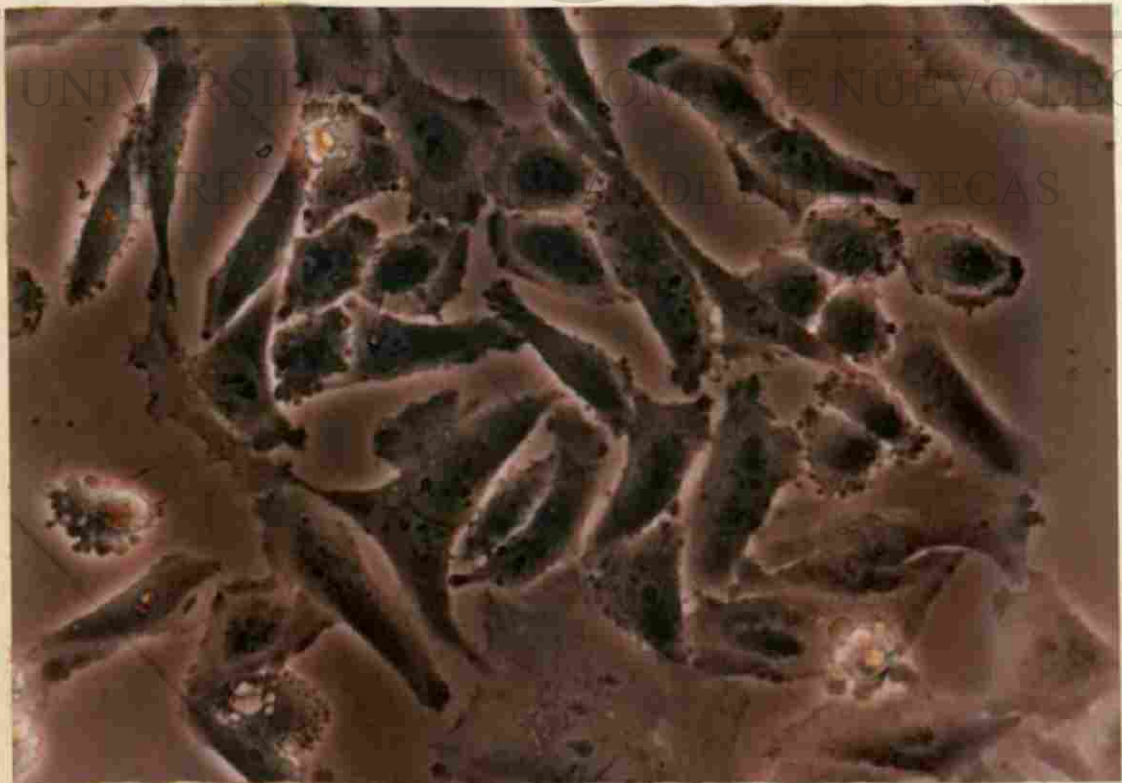
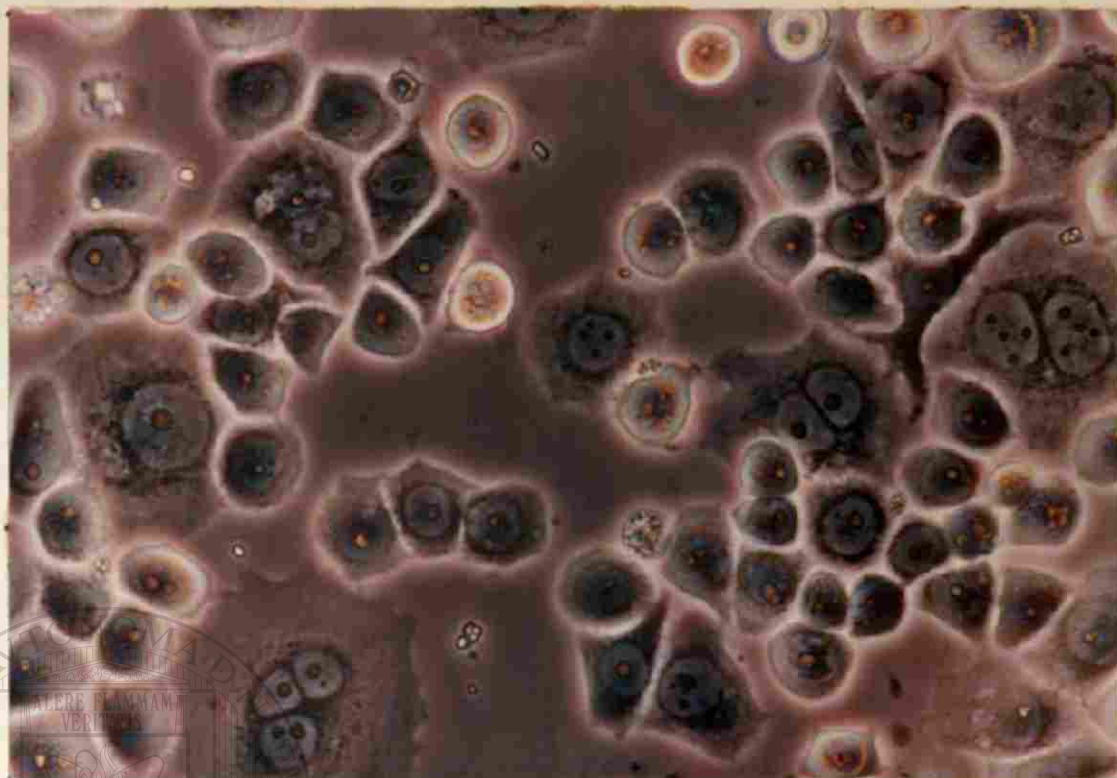
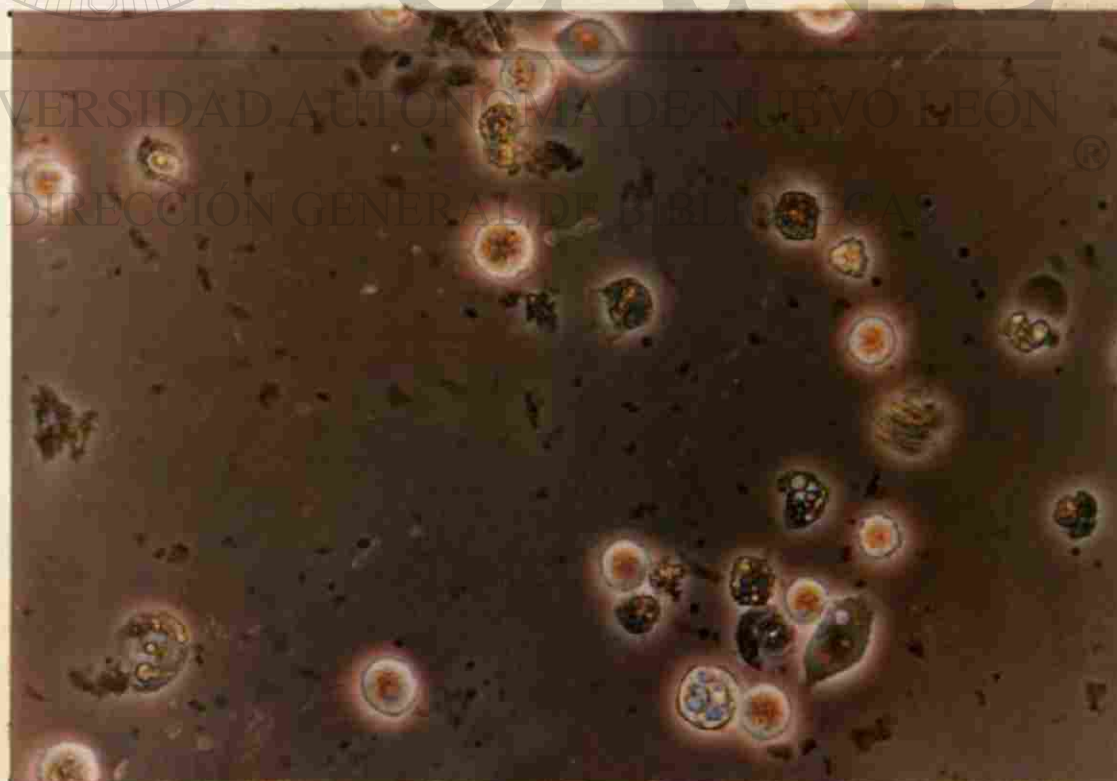


Fig. 51a' Células de Pulmón. T-514 80 mcgr/ml.



**Fig. 51 Carcinoma broncogénico ChaGoK-1. Control**



**Fig. 51a Carcinoma broncogénico ChaGoK-1.  
T-514 20 mcgr-ml.**





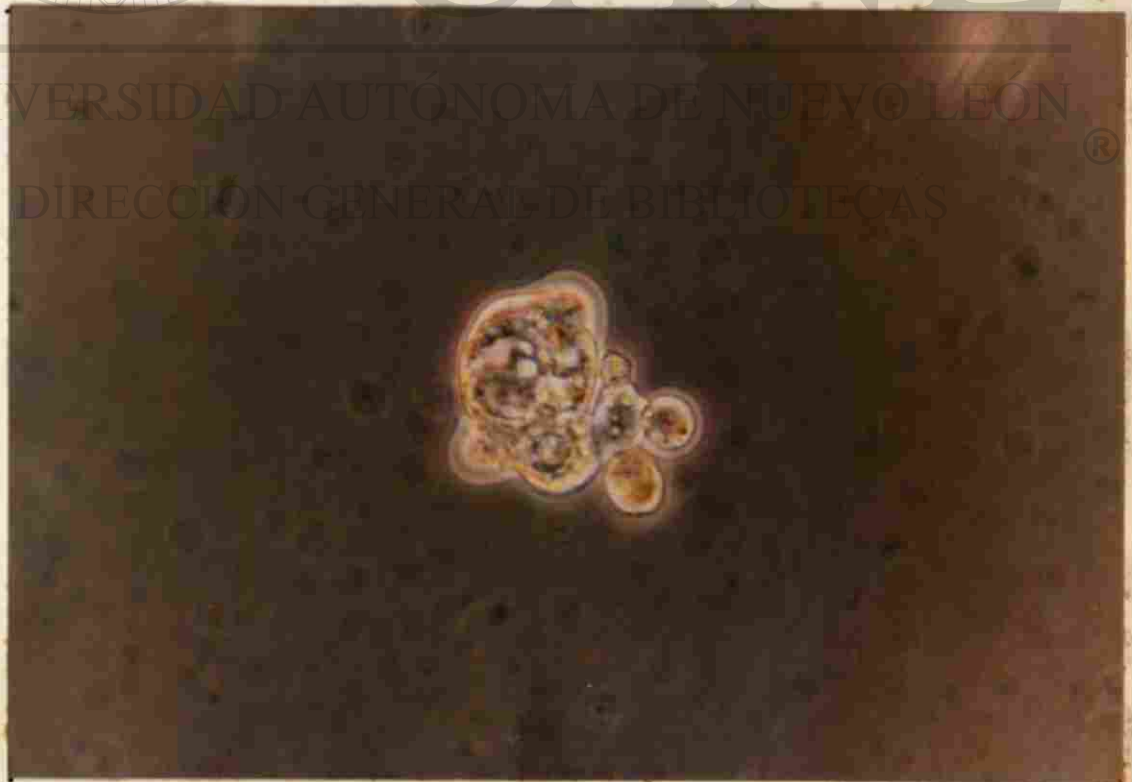
**Fig. 52'** Células de Pulmón. Control



**Fig. 52a'** Células de Pulmón. T-514 80 mcgr/ml.



**Fig. 52 Adenocarcinoma pulmonar Calu-3. Control**



**Fig. 52a Adenocarcinoma pulmonar Calu-3.**

**T-514 20 mcgr-ml.**

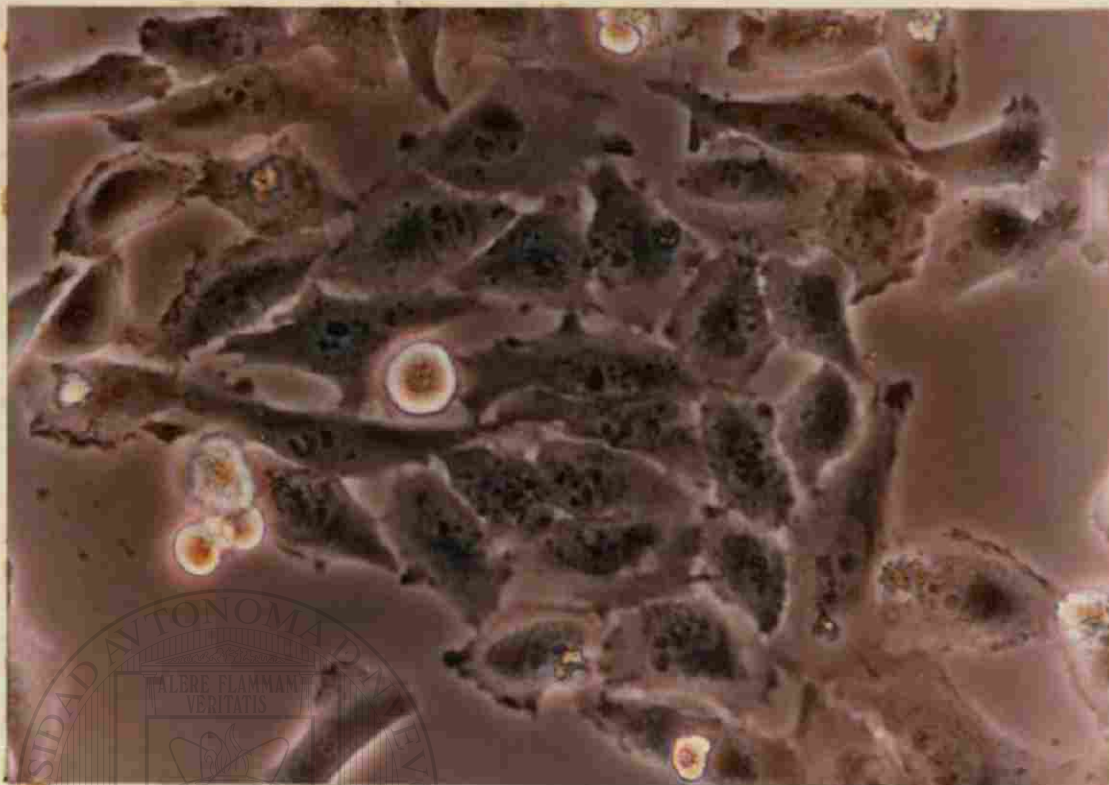


Fig. 53' Células de Pulmón. Control

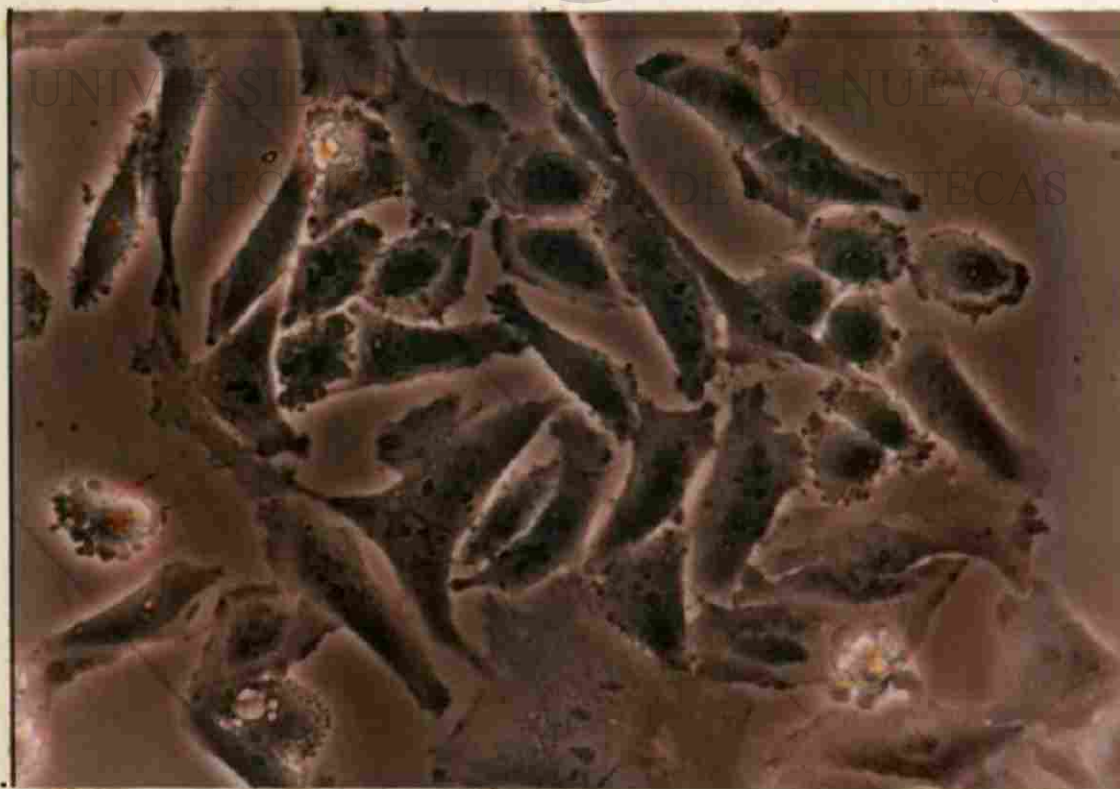
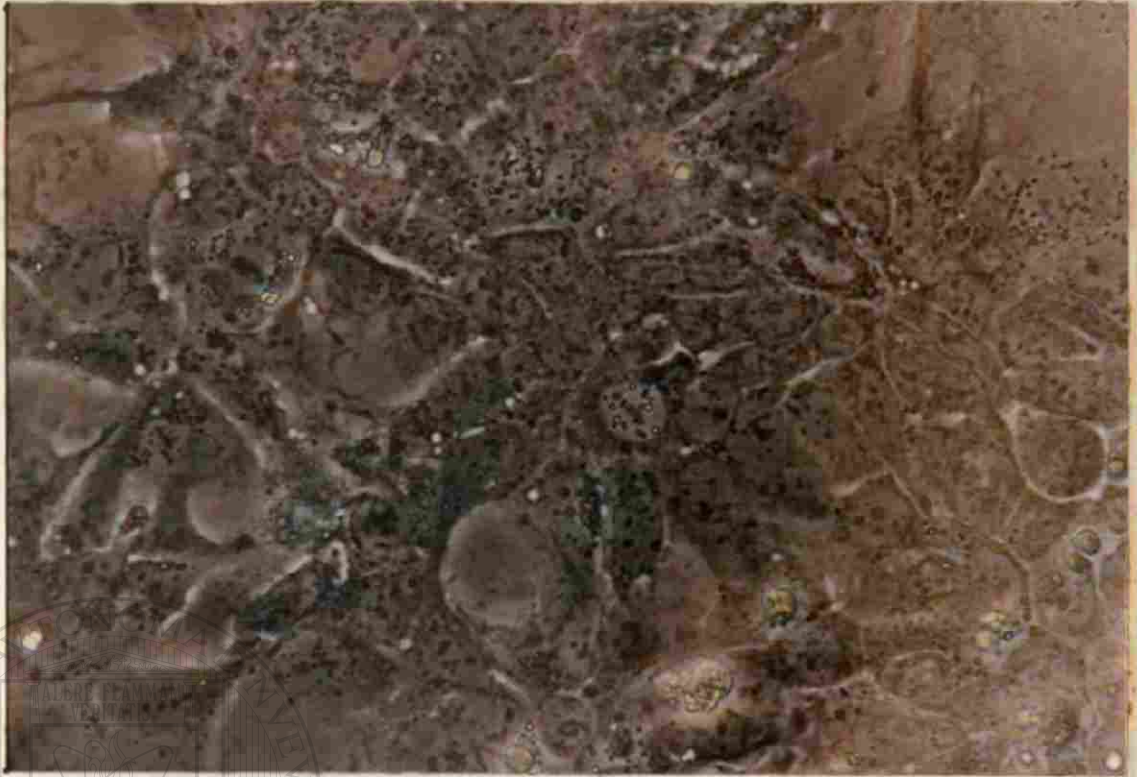


Fig. 53a' Células de Pulmón. T-514 80 mcgr/ml.



**Fig. 53** Carcinoma pulmonar de células escamosas SK-Mes-1.  
**Control**



**Fig. 53a** Carcinoma pulmonar de células escamosas SK-Mes-1.  
**T-514 20 mcgr-ml.**

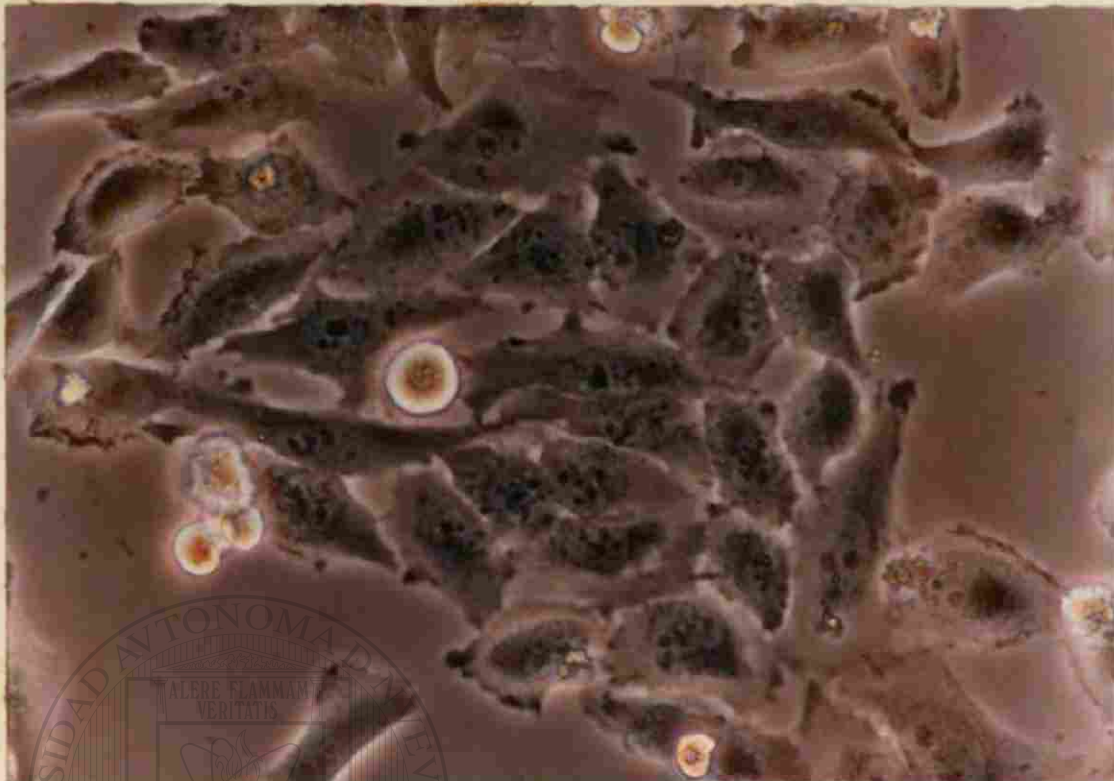
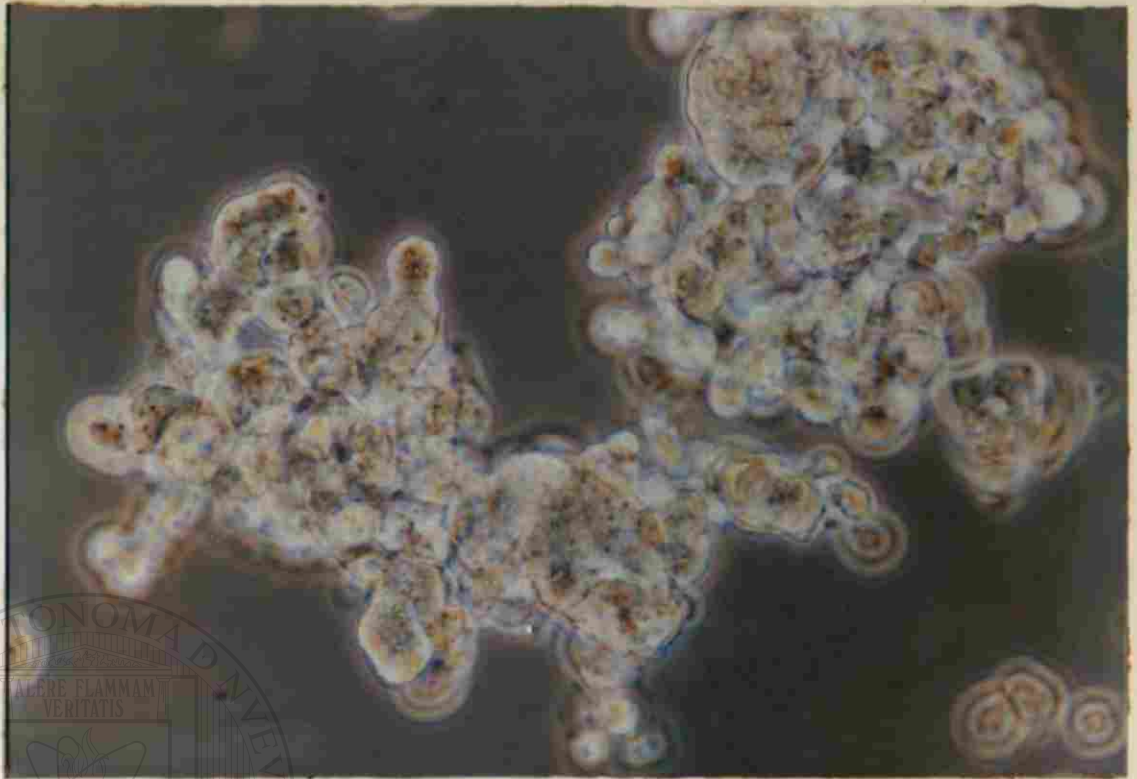


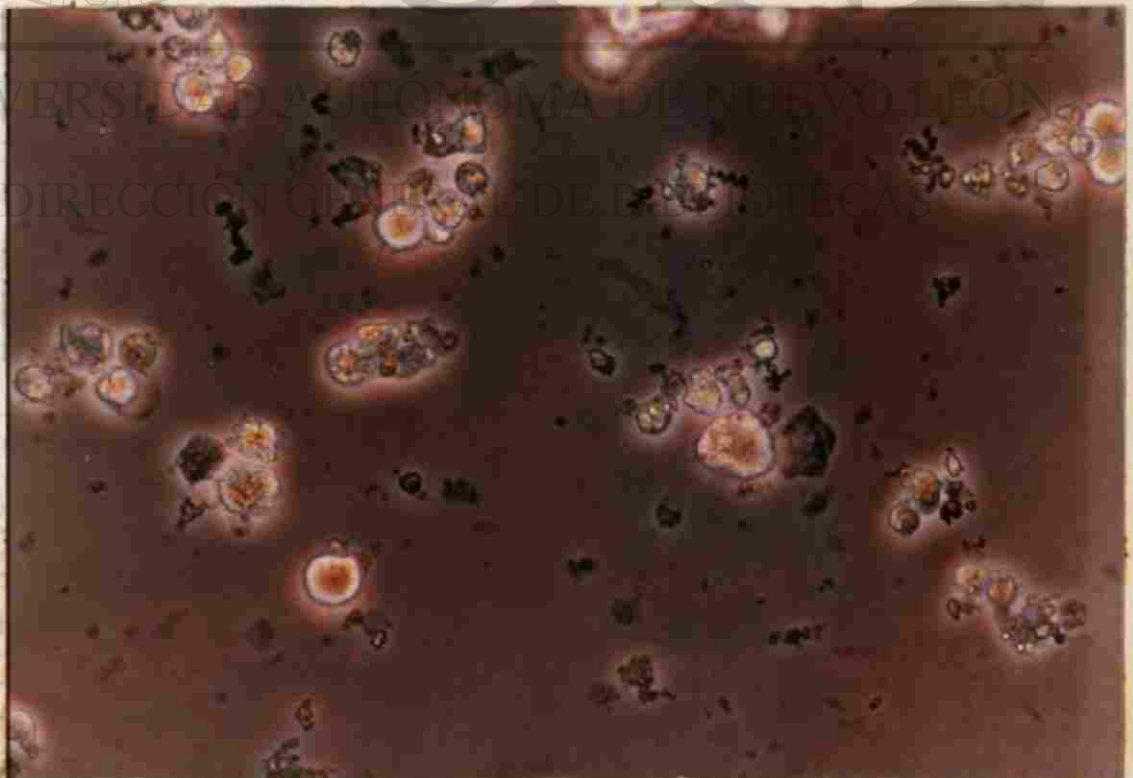
Fig. 54' Células de Pulmón. Control



Fig. 54a' Células de Pulmón. T-514 80 mcgr/ml.



**Fig. 54** Carcinoma pulmonar de células pequeñas NCI-H69.  
Control



**Fig. 54a** Carcinoma pulmonar de células pequeñas NCI-H69.  
T-514 20 mcgr-ml.

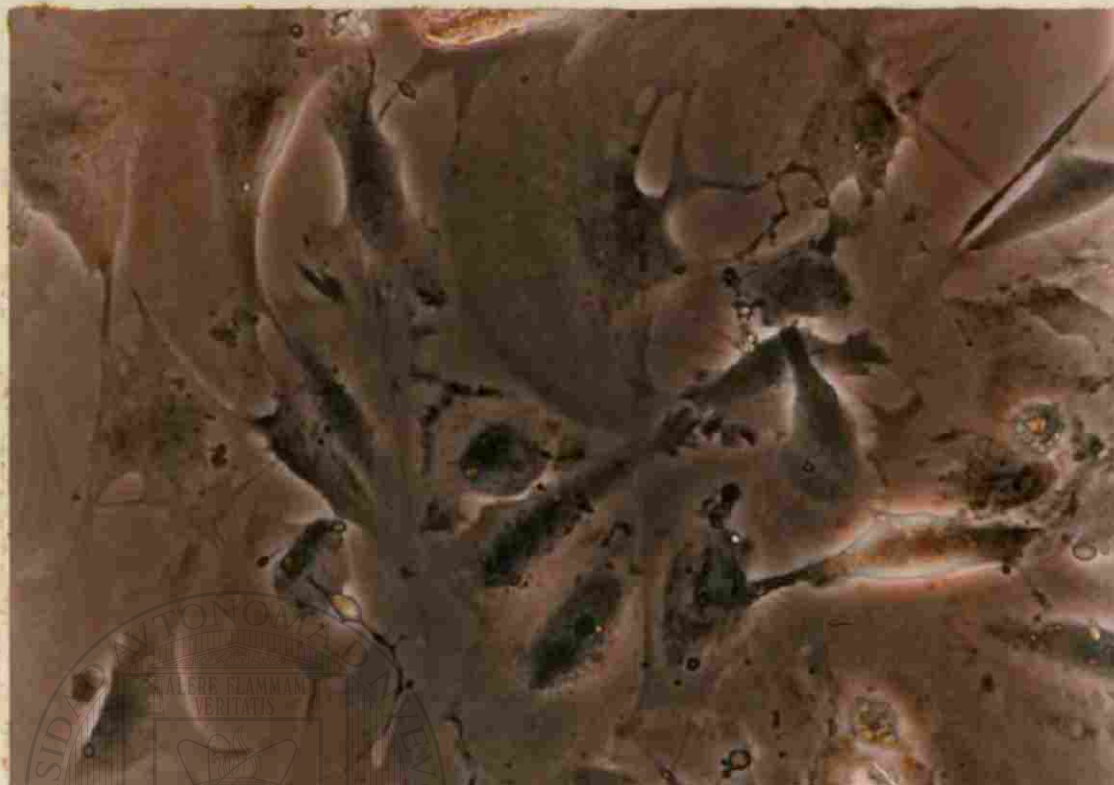


Fig. 55' Células de Colon. Control

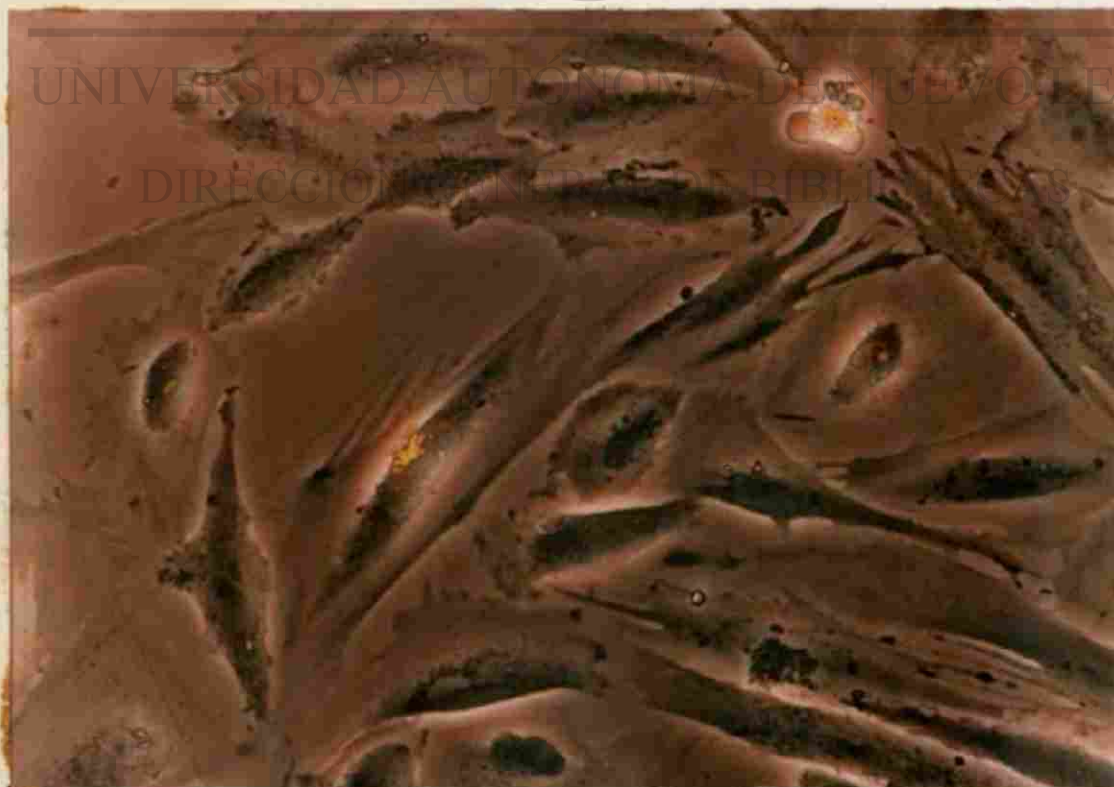
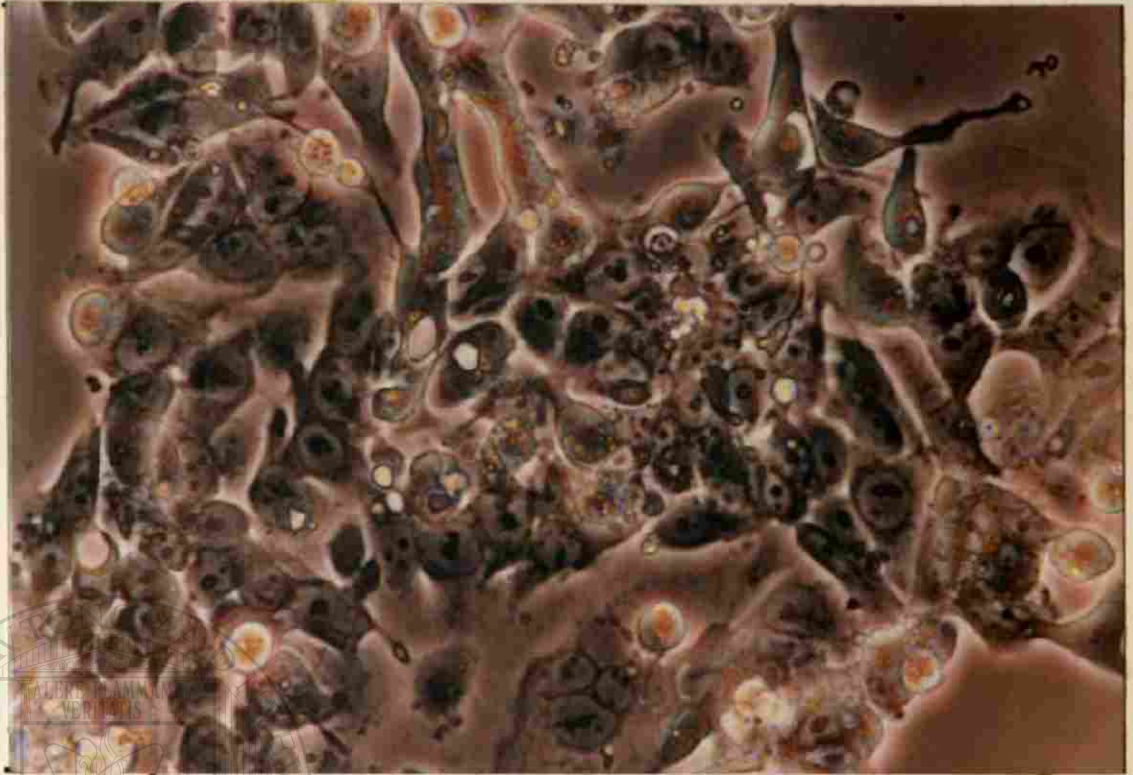
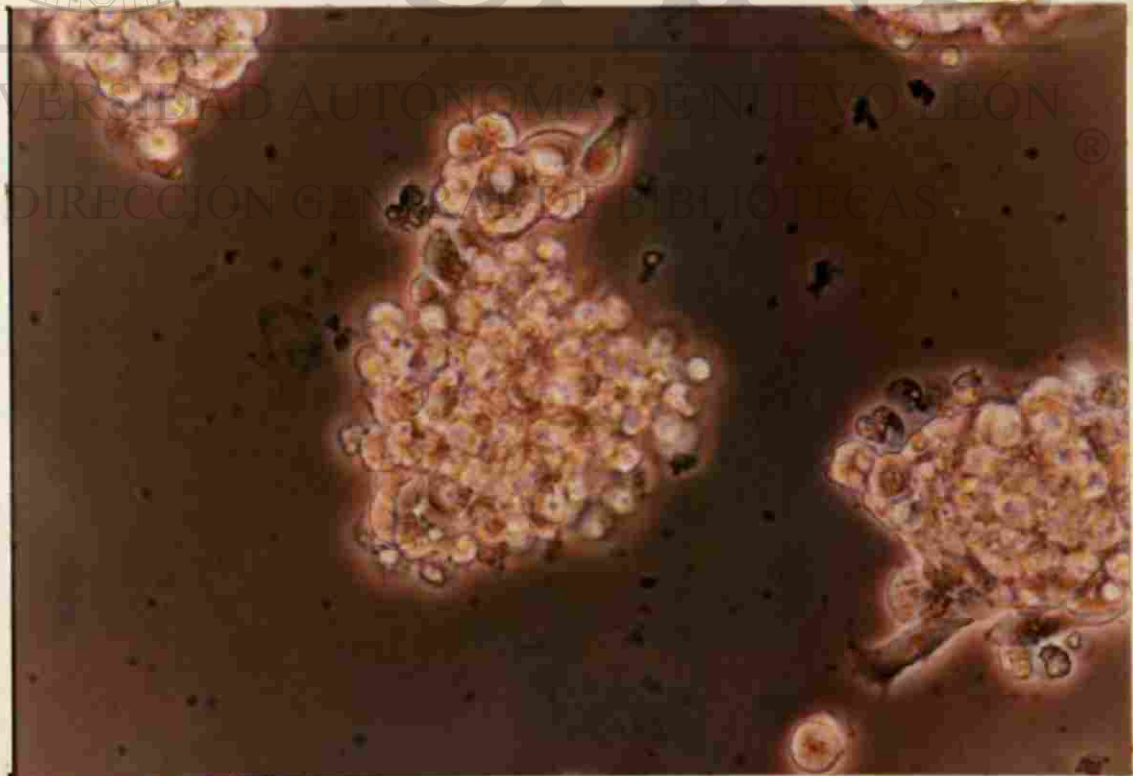


Fig. 55a' Células de Colon. T-514 80 mcgr/ml.



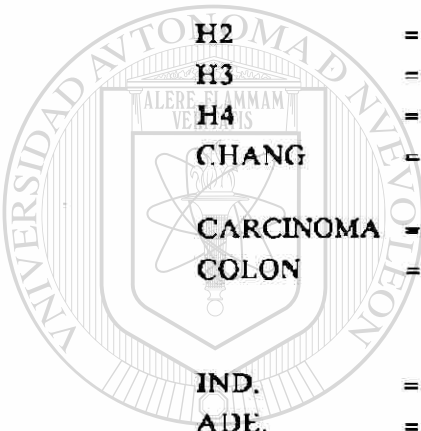
**Fig. 55 Adenocarcinoma de Colon LoVo. Control**



**Fig. 55a Adenocarcinoma de Colon LoVo. T-514 5 mcgr/ml.**



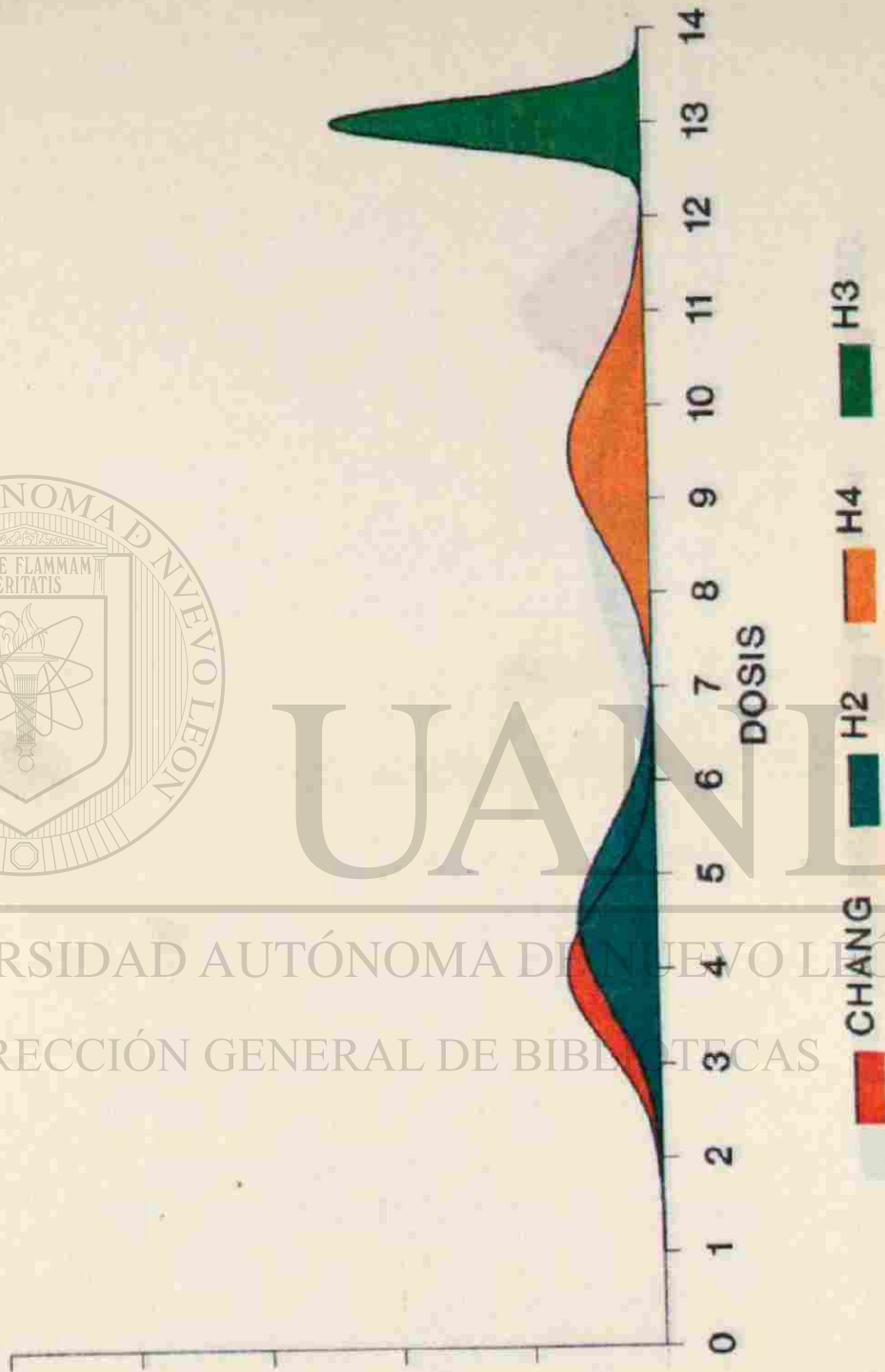
**CLAVE:**

- 
- H2** = Hepatoma PLC/PRF/5.  
**H3** = Hepatoma Hep 3B.  
**H4** = Hepatoma Hep G2.  
**CHANG** = Células de Chang.  
**CARCINOMA COLON** = Adenocarcinoma de Colon LoVo.  
= Células de Colon.  
**IND.** = Carcinoma broncogénico ChaGoK-1.  
**ADE.** = Adenocarcinoma de Pulmón Calu-3.  
**ESQ.** = Carcinoma pulmonar de células escamosas SK-Mes-1.  
**PEQ.** = Carcinoma pulmonar de células pequeñas NCI-H69.  
**PULMON** = Células de Pulmón.
- UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

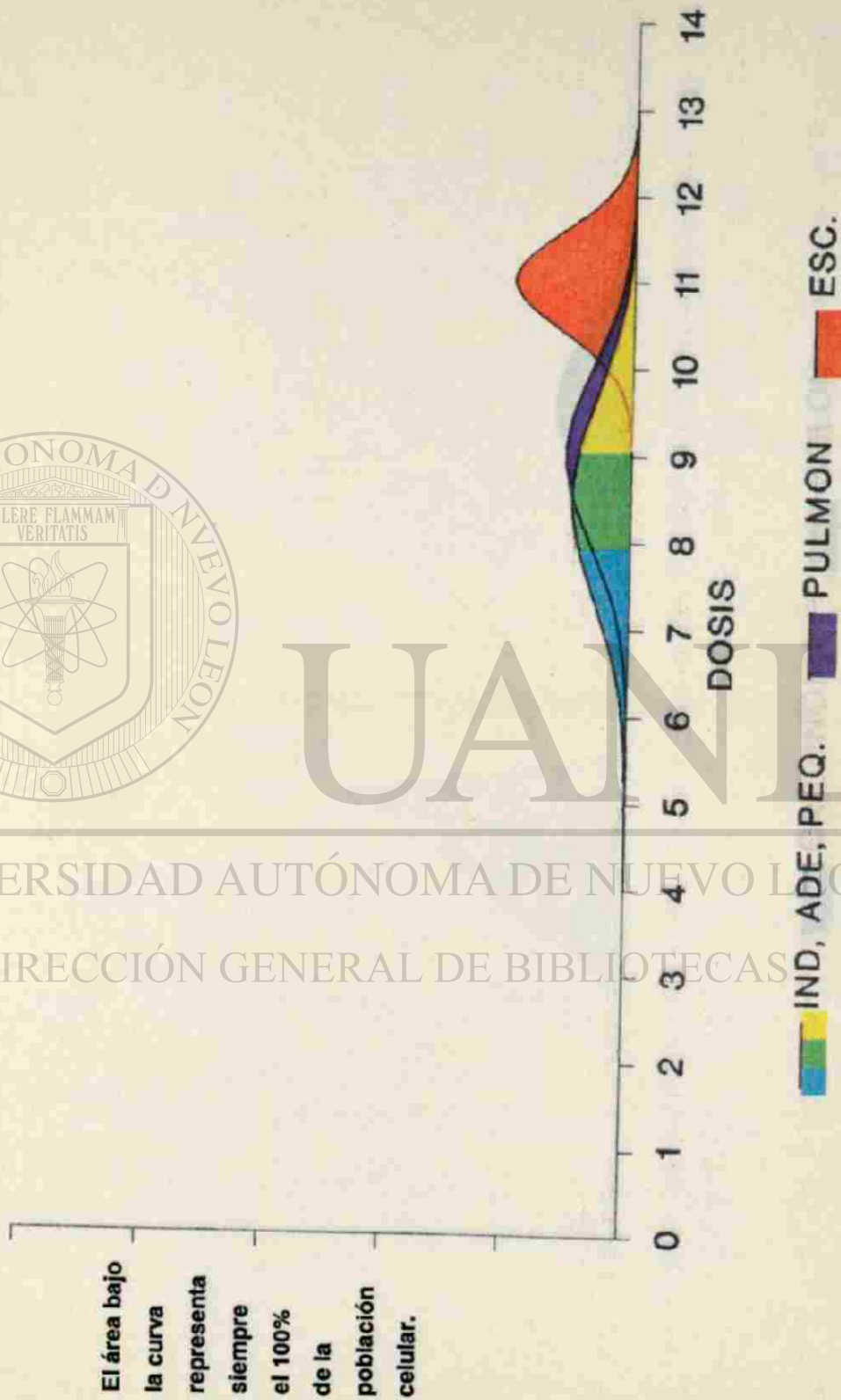
El área bajo la curva representa siempre el 100% de la población celular.



Gráfica 17. Curvas de distribución de la mortalidad en células de Hígado de origen normal y neoplásico expuestas a Vincristina.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



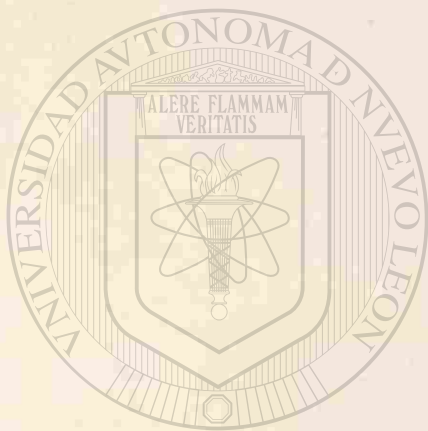
Gráfica 18. Curvas de distribución de la mortalidad en células de Pulmón de origen normal y neoplásico expuestas a Vincristina.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



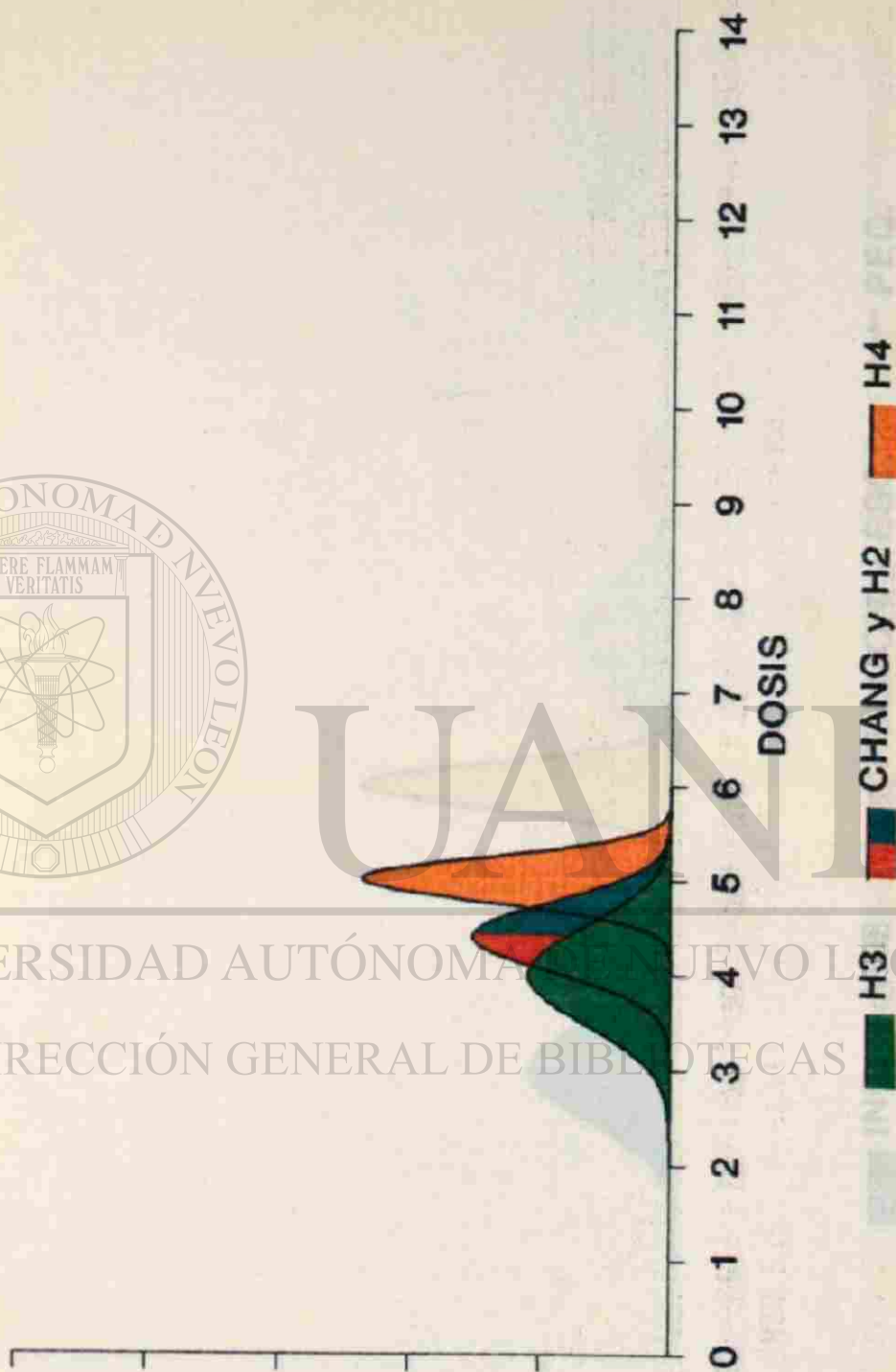
Gráfica 19. Curvas de distribución de la mortalidad en células de Colon de origen normal y neoplásico expuestas a Vincristina.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

El área bajo la curva representa siempre el 100% de la población celular.



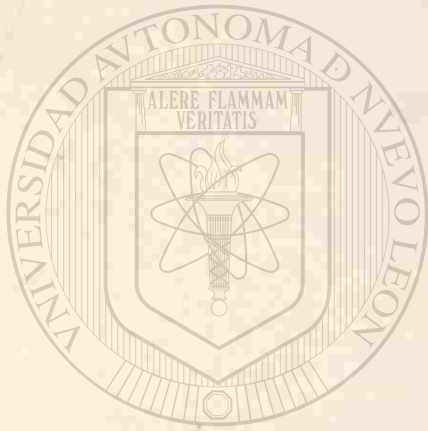
Gráfica 20. Curvas de distribución de la mortalidad en células de Hígado de origen normal y neoplásico expuestas a 5-Fluoruracilo.



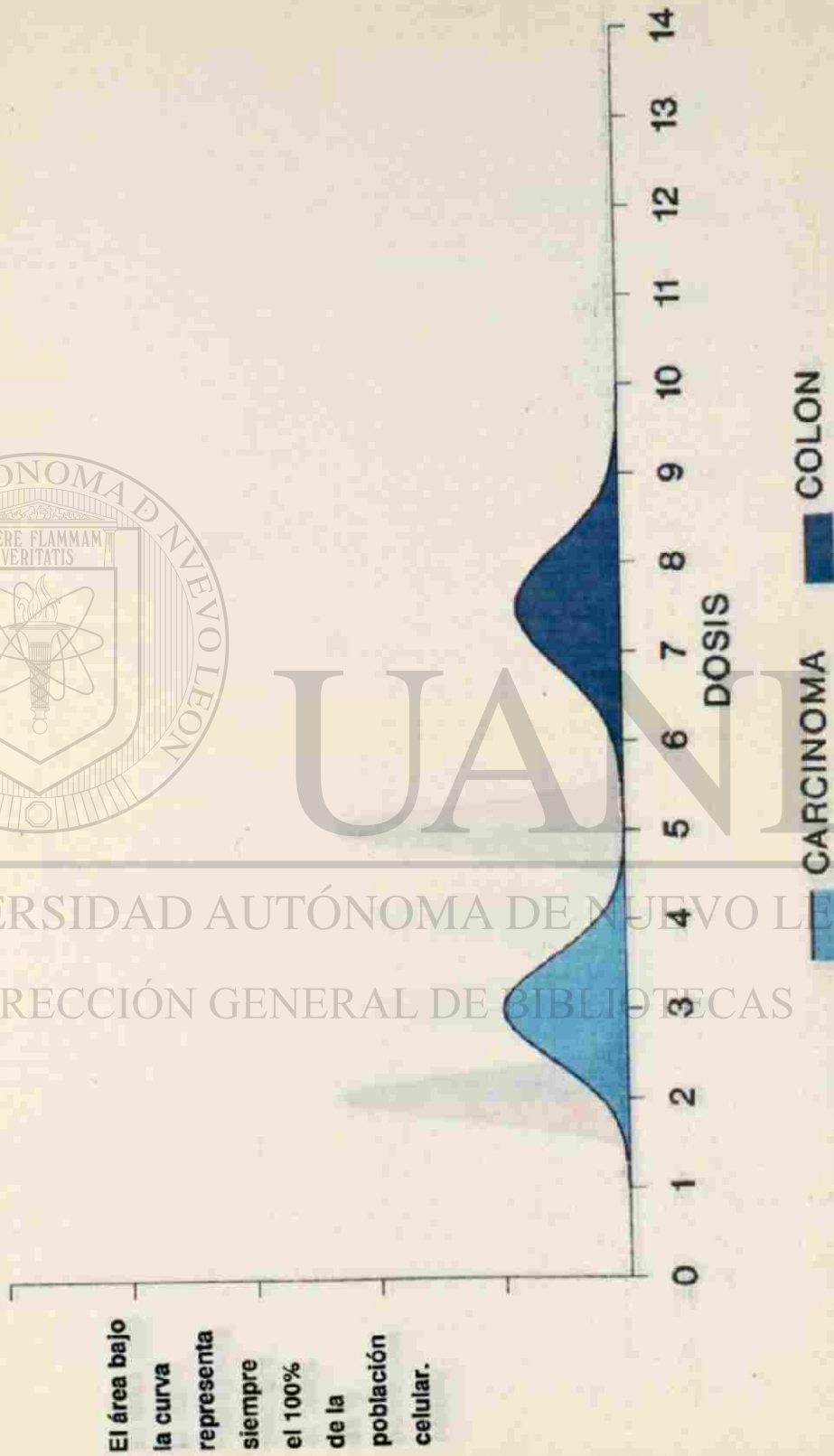
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



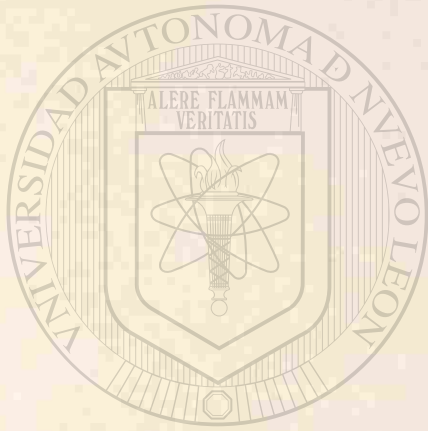
Gráfica 21. Curvas de distribución de la mortalidad en células de Pulmón de origen normal y neoplásico expuestas a 5-Fluoruracilo.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



Gráfica 22. Curvas de distribución de la mortalidad en células de Colon de origen normal y neoplásico expuestas a 5-Fluoruracilo.

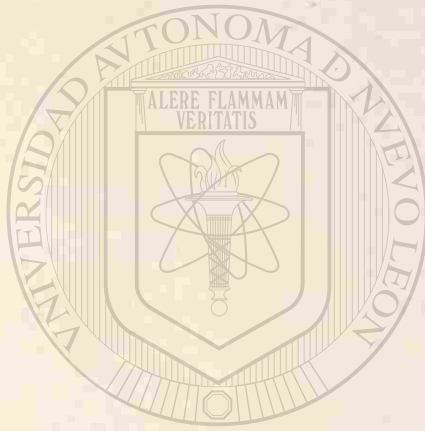


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



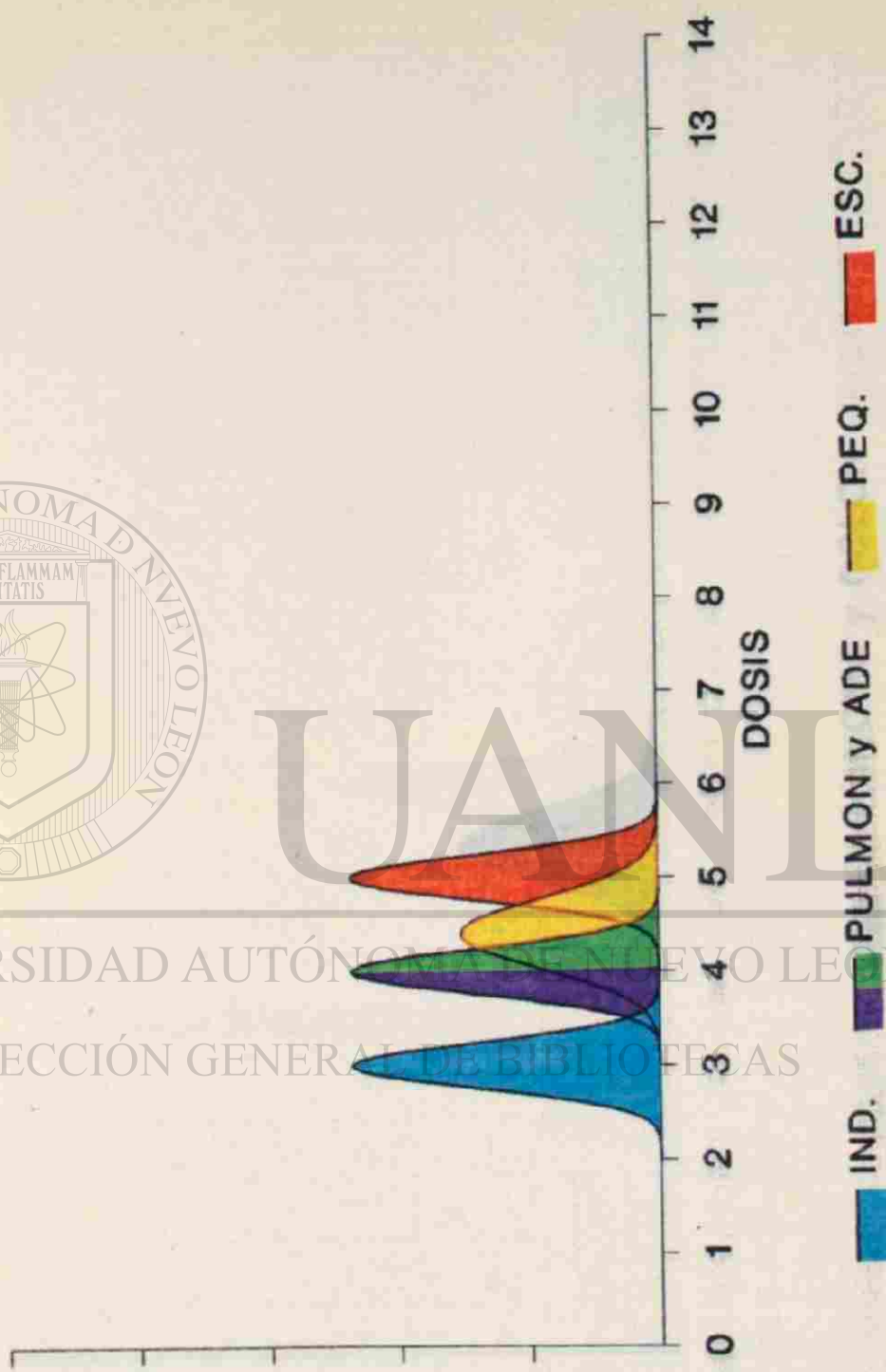
Gráfica 23. Curvas de distribución de la mortalidad en células de Hígado de origen normal y neoplásico expuestas a Doxorubicina.





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

El área bajo la curva representa siempre el 100% de la población celular.



Gráfica 24. Curvas de distribución de la mortalidad en células de Pulmón de origen normal y neoplásico expuestas a Doxorubicina.



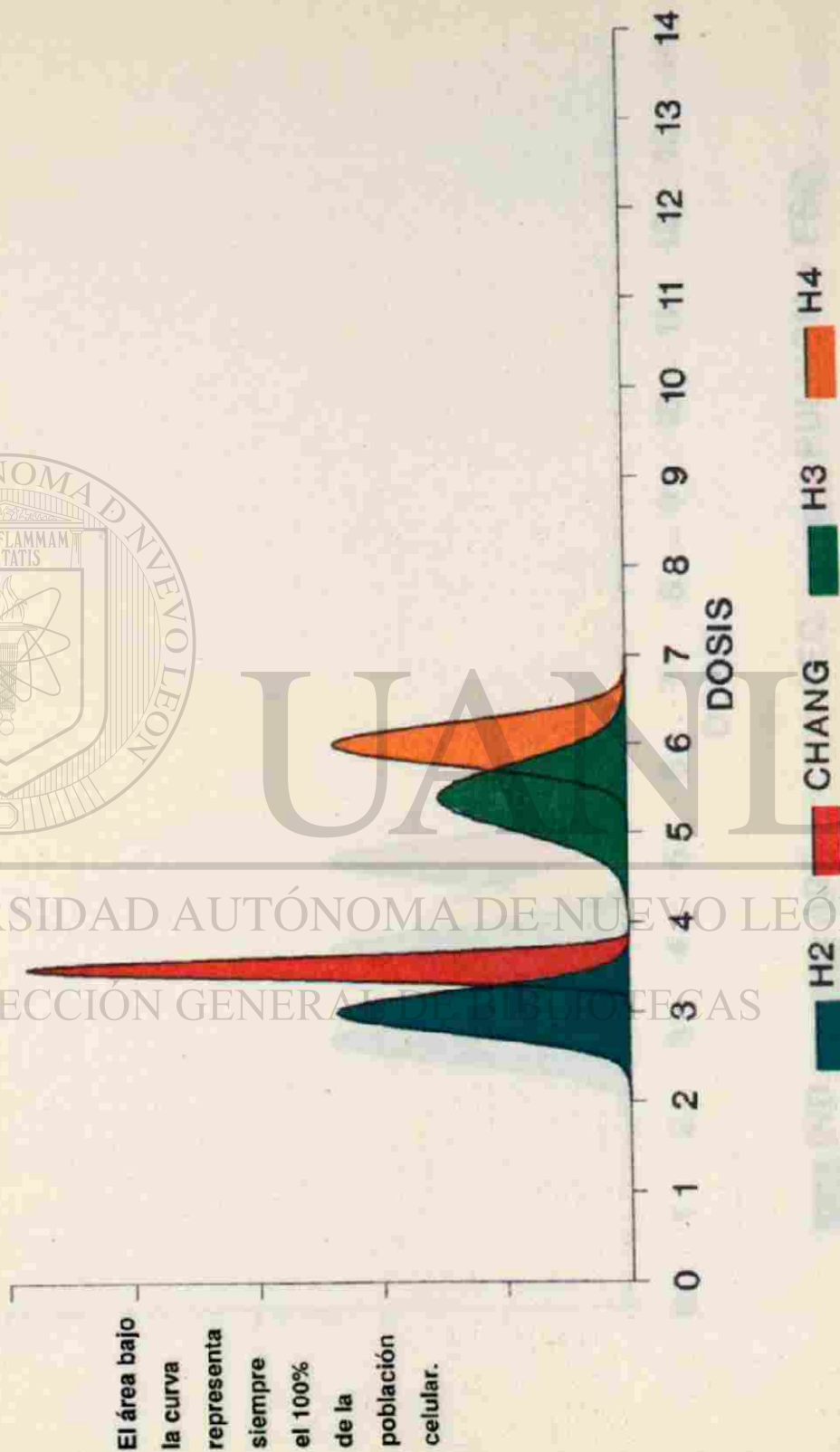
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



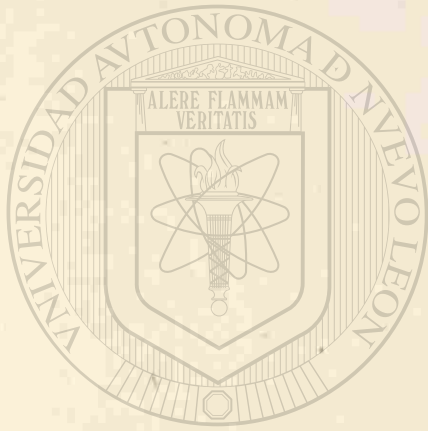
Gráfica 25. Curvas de distribución de la mortalidad en células de Colon de origen normal y neoplásico expuestas a Doxorubicina.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

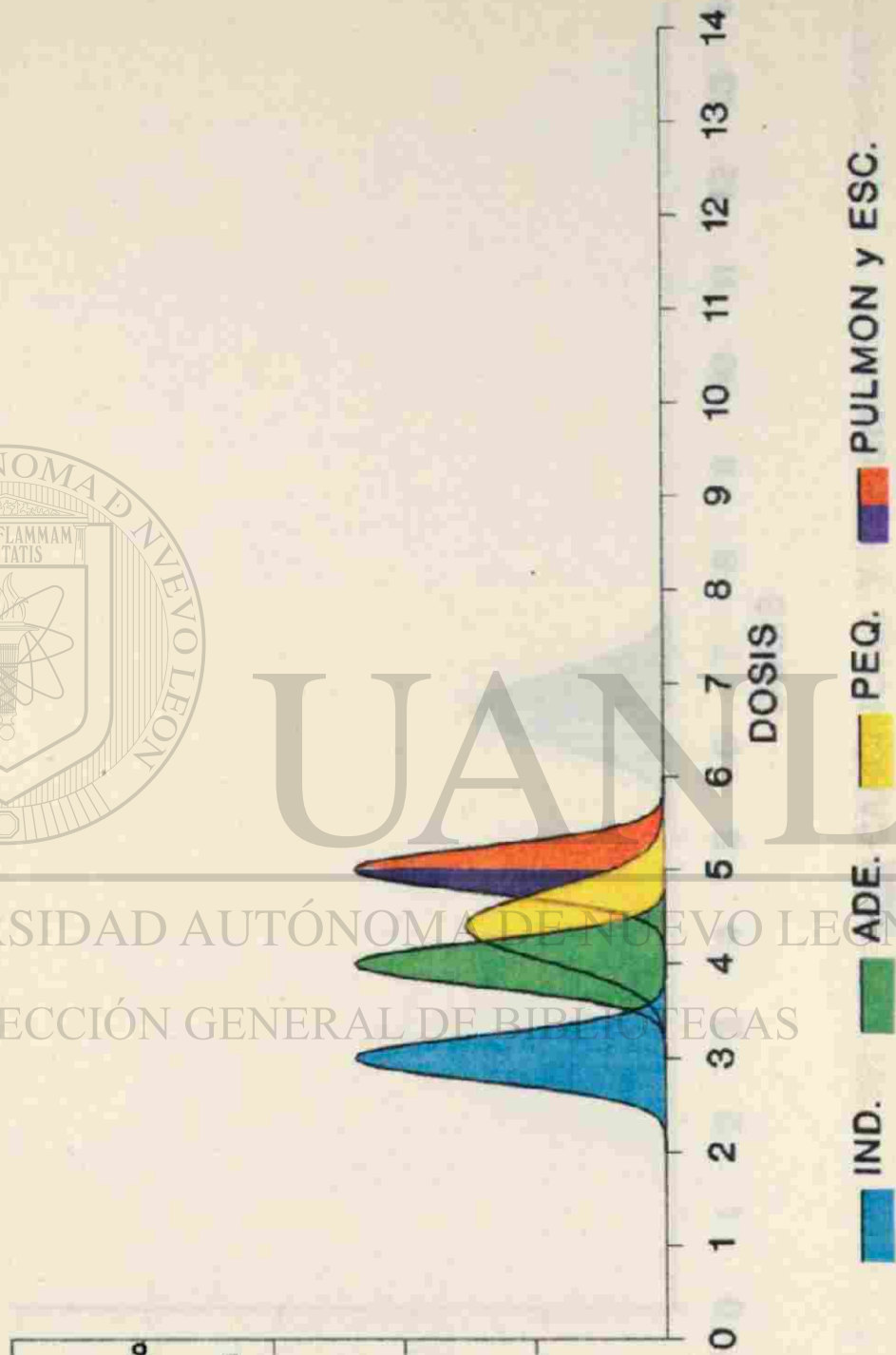


Gráfica 26. Curvas de distribución de la mortalidad en células de Hígado de origen normal y neoplásico expuestas a Epidoxorrubicina.

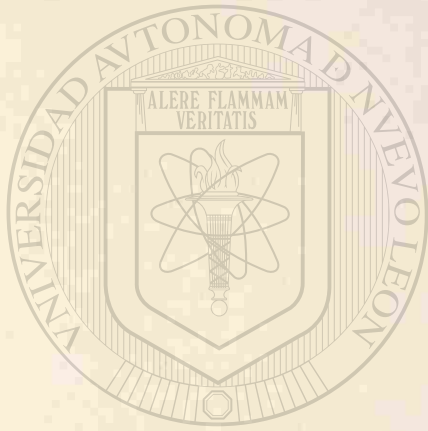


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

El área bajo  
la curva  
representa  
siempre  
el 100%  
de la  
población  
celular.



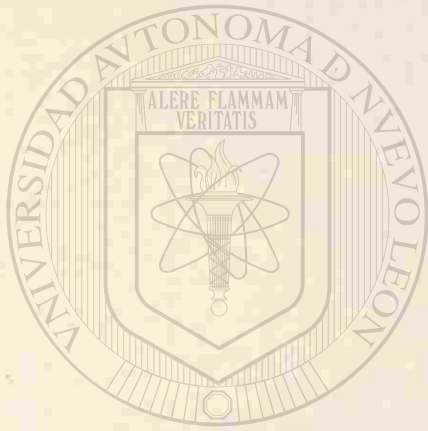
Gráfica 27. Curvas de distribución de la mortalidad en células de Pulmón de origen normal y neoplásico expuestas a Epidoxorrubicina.



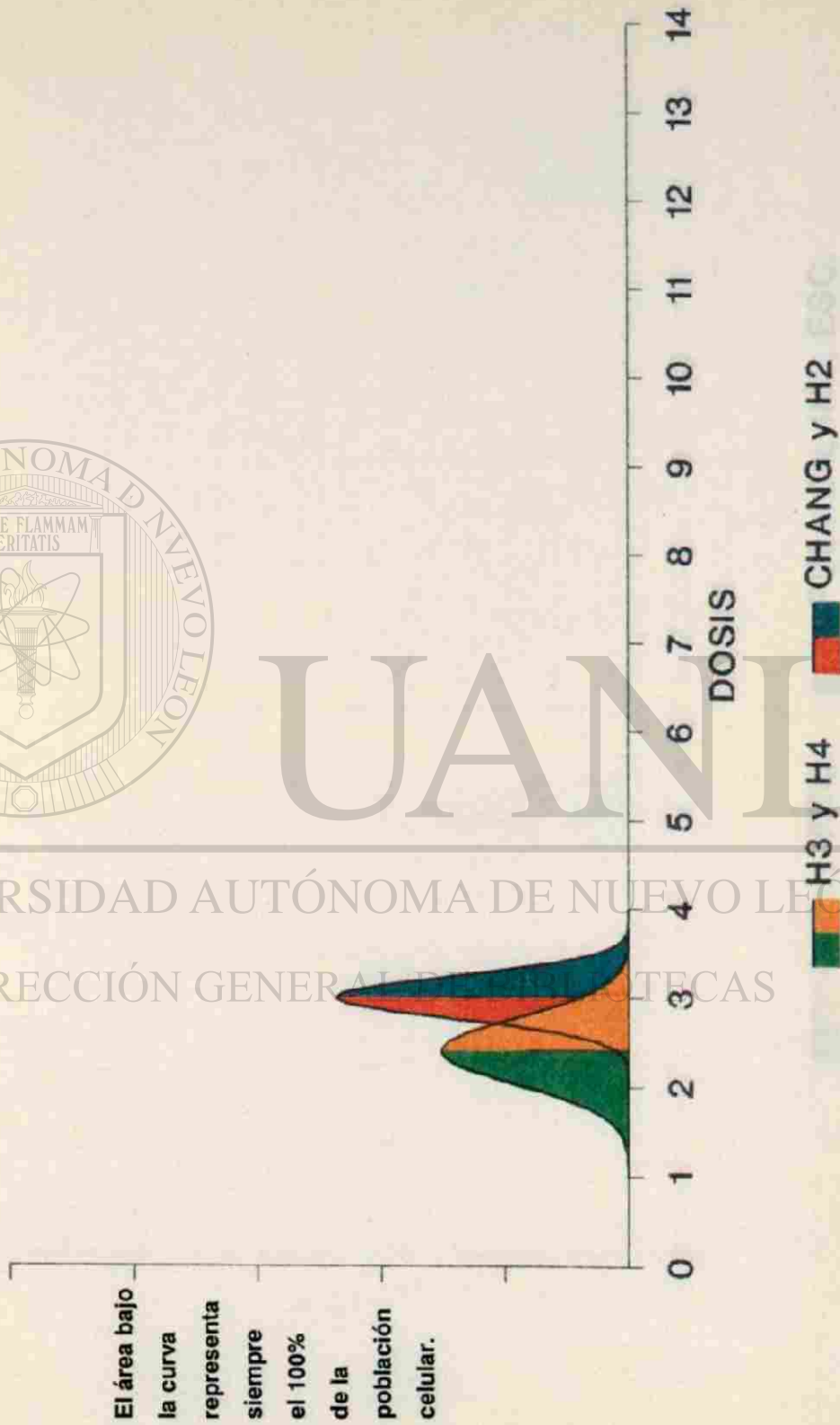
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



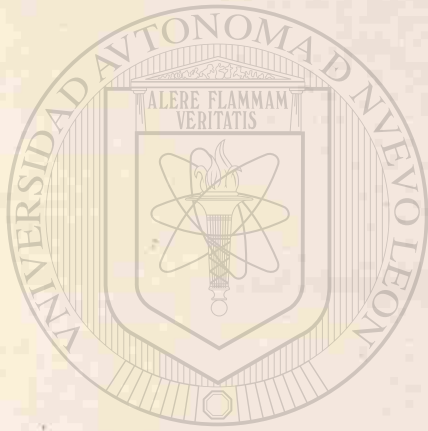
Gráfica 28. Curvas de distribución de la mortalidad en células de Colon de origen normal y neoplásico expuestas a Epidoxorrubicina.



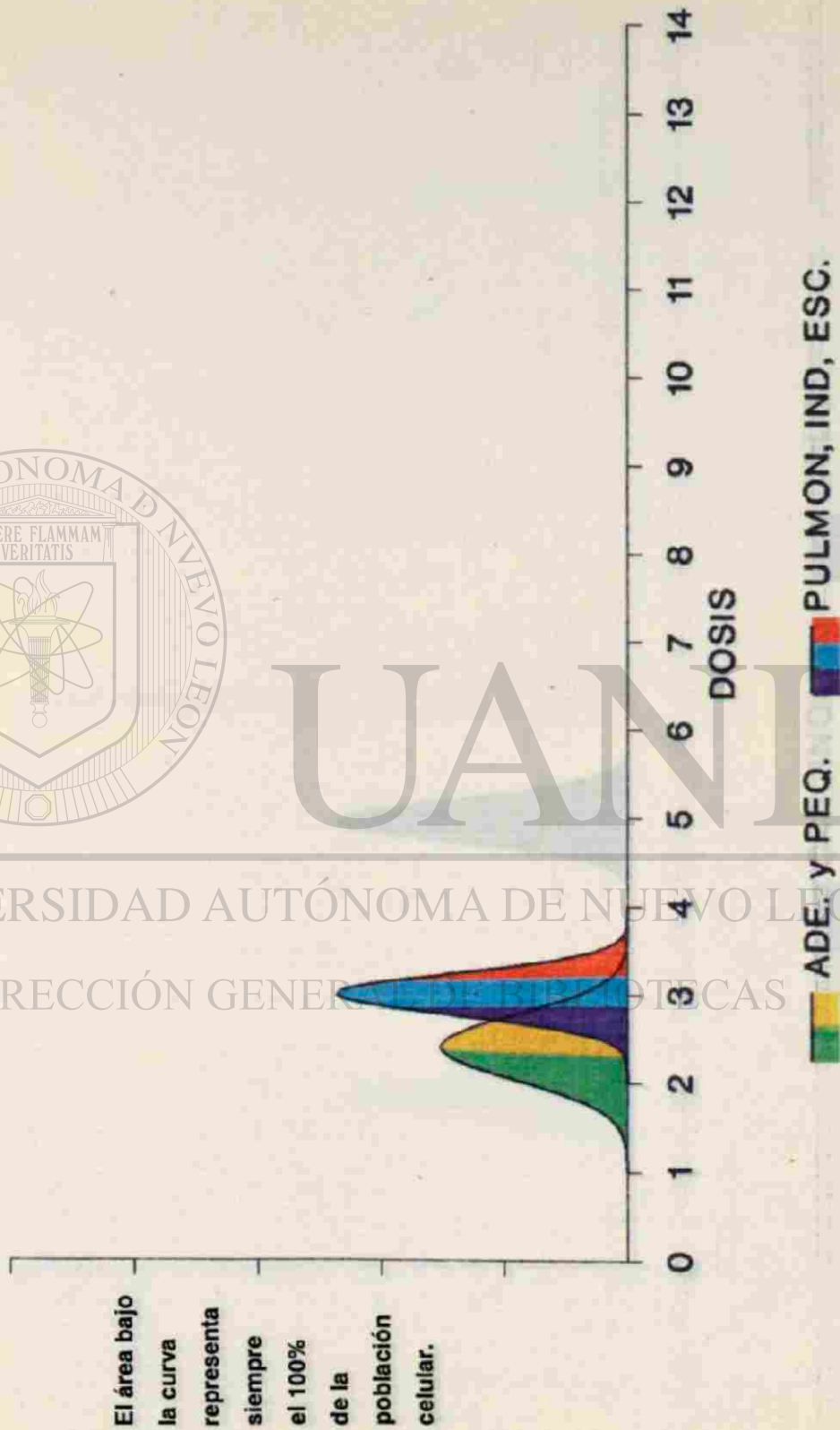
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



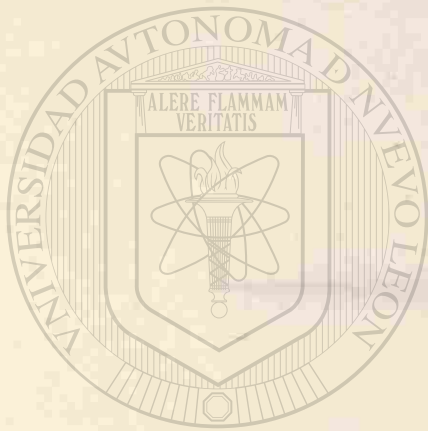
Gráfica 29. Curvas de distribución de la mortalidad en células de Hígado de origen normal y neoplásico expuestas a Mitomicina.



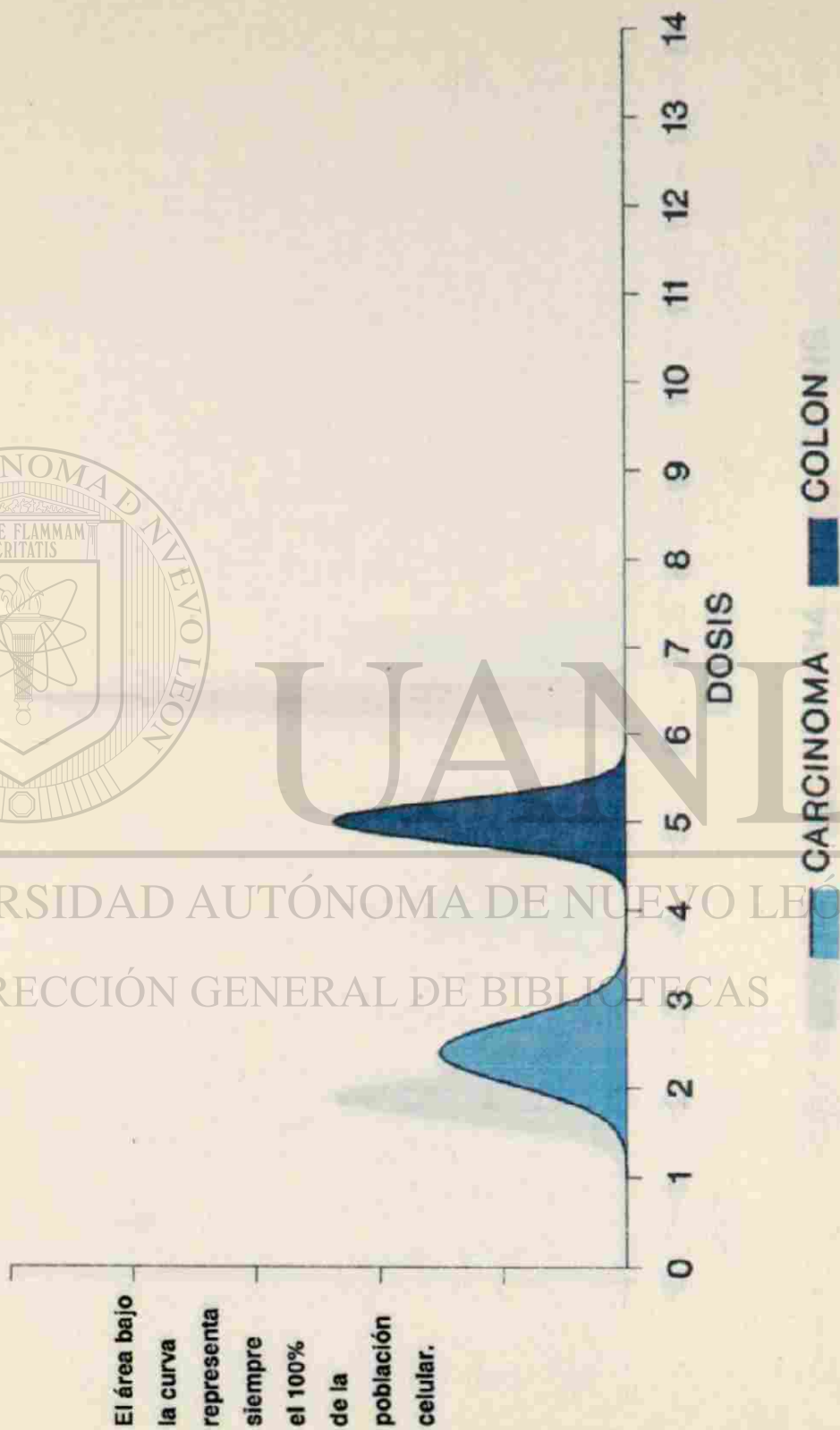
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



Gráfica 30. Curvas de distribución de la mortalidad en células de Pulmón de origen normal y neoplásico expuestas a Mitomicina.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

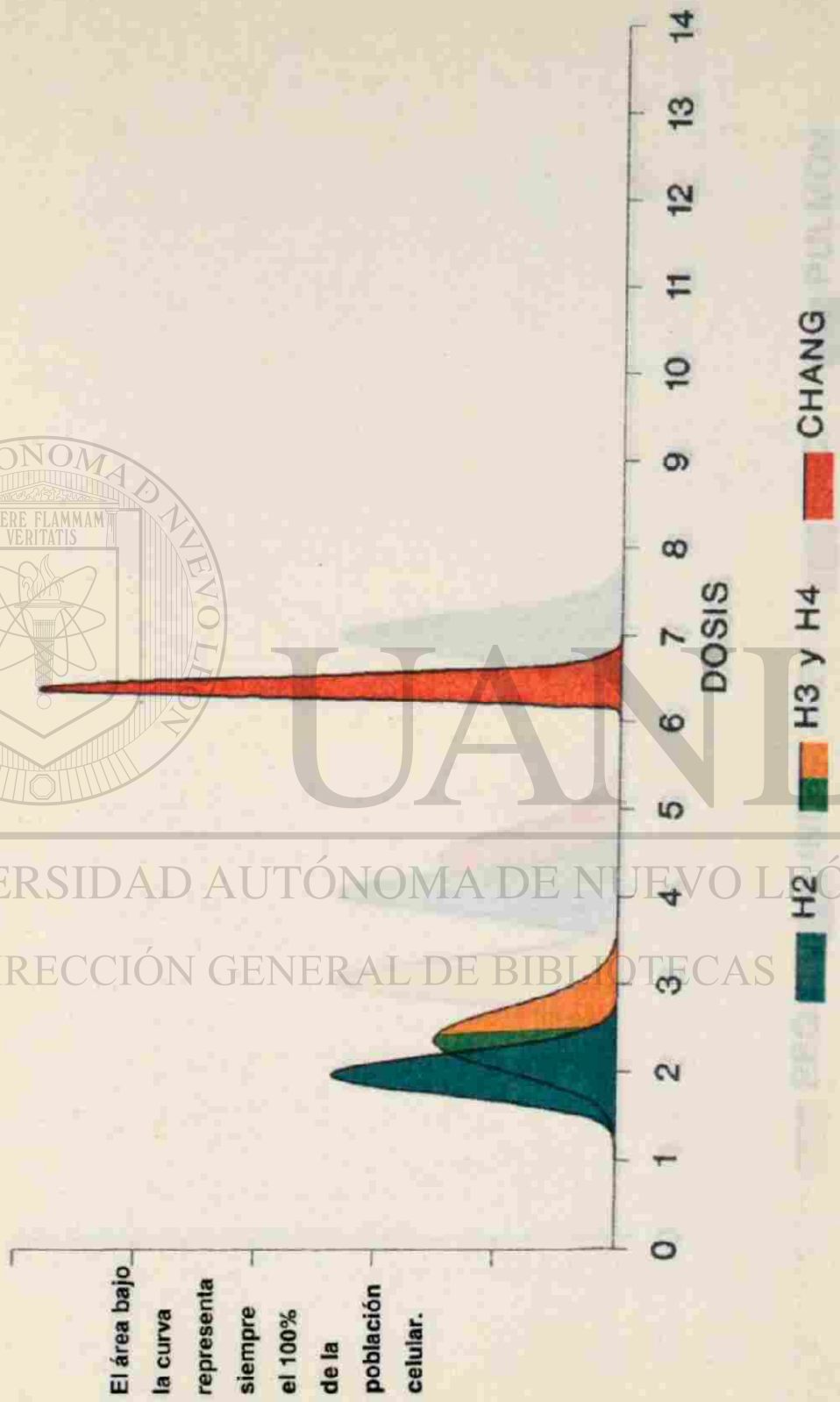


Gráfica 31. Curvas de distribución de la mortalidad en células de Colon de origen normal y neoplásico expuestas a Mitomicina.

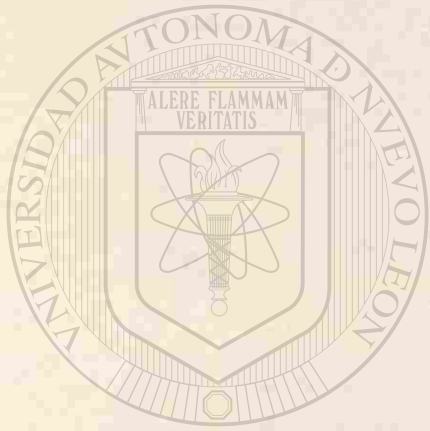




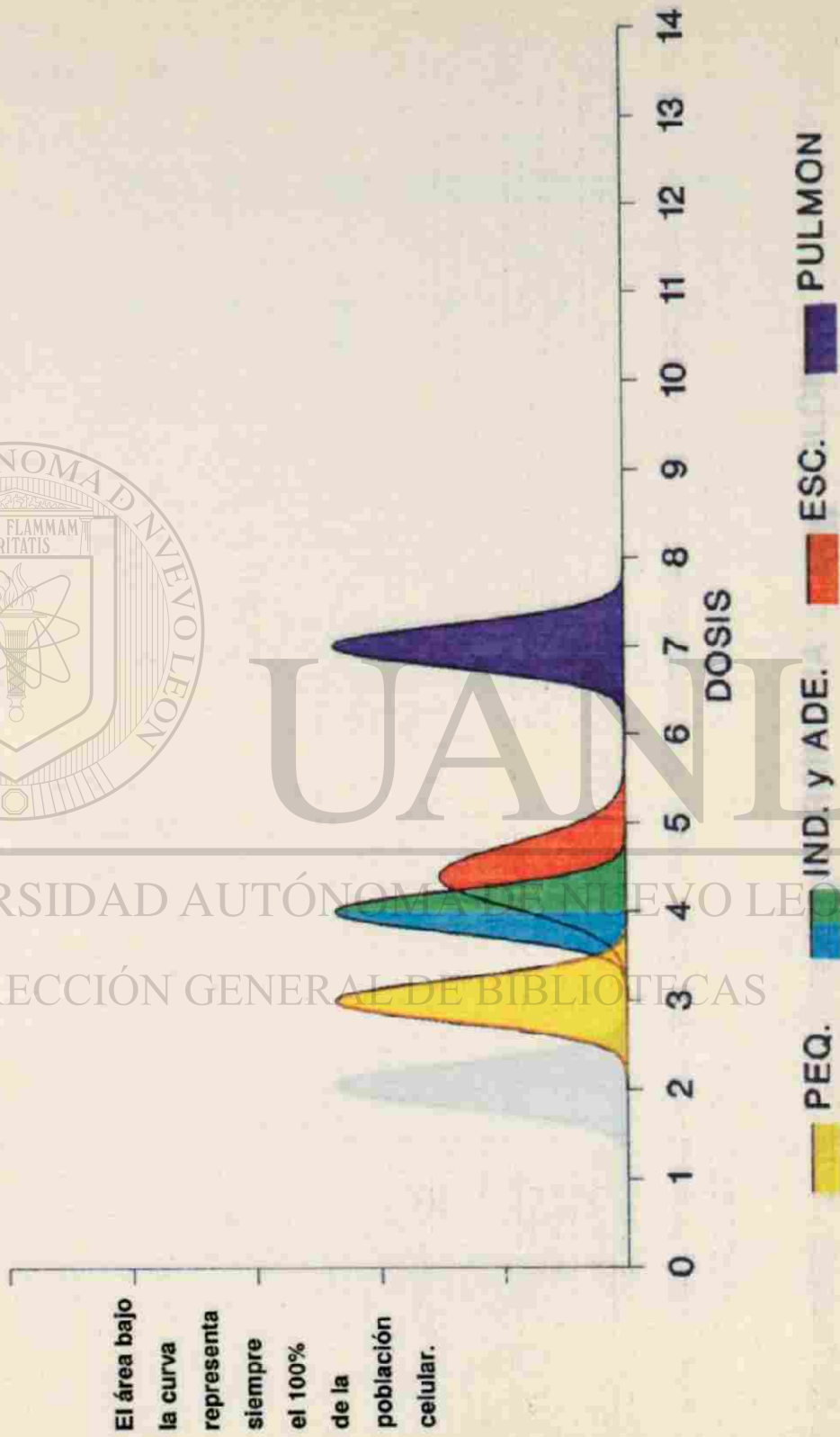
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



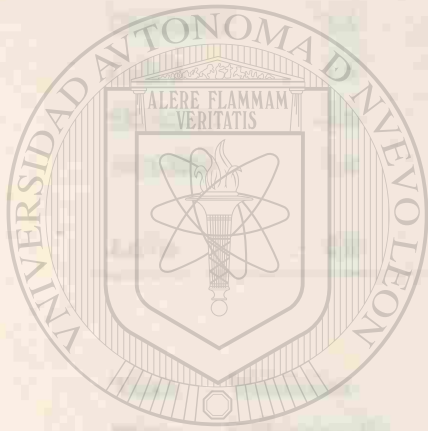
Gráfica 32. Curvas de distribución de la mortalidad en células de Hígado de origen normal y neoplásico expuestas a T-514.



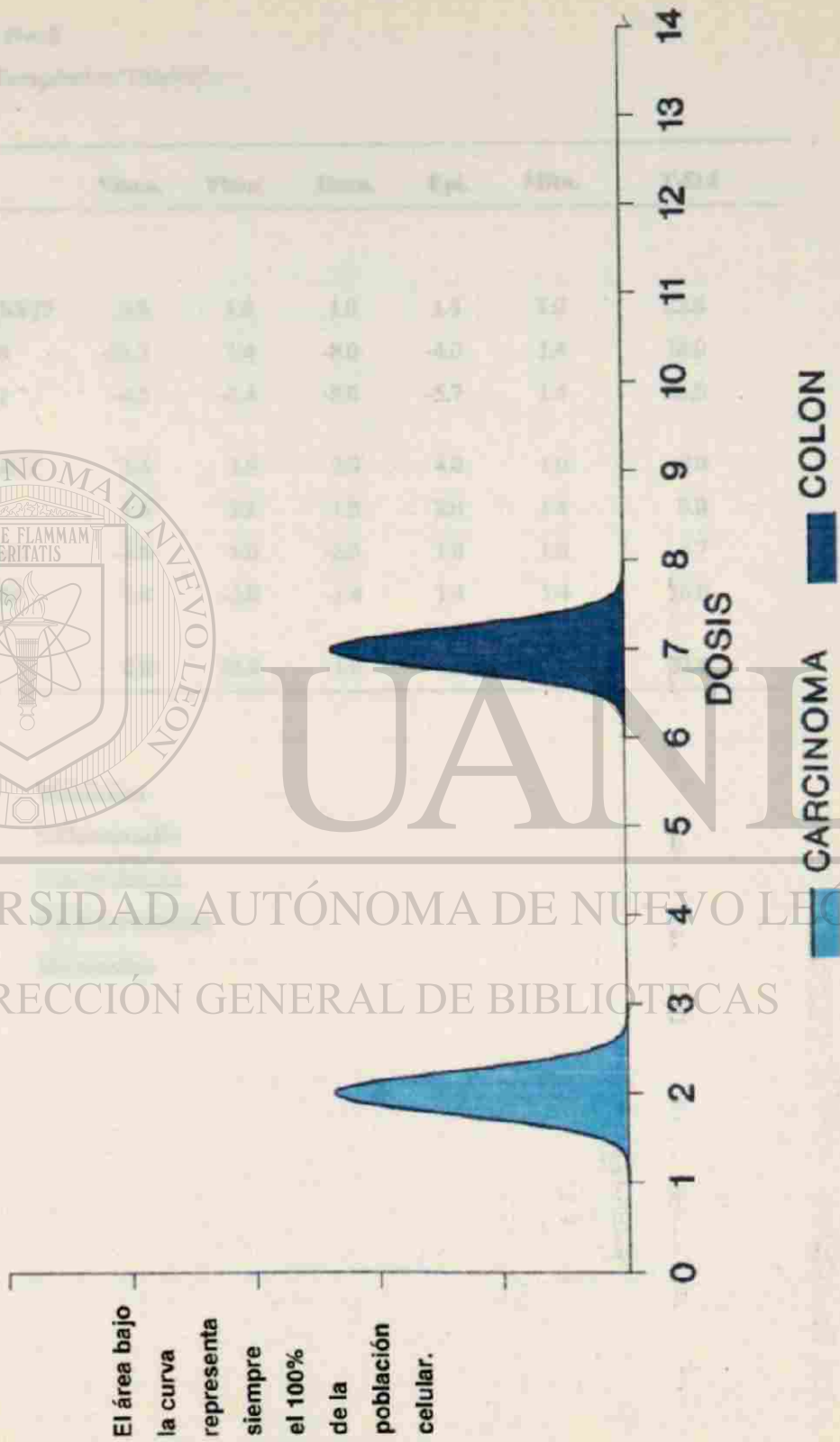
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



Gráfica 33. Curvas de distribución de la mortalidad en células de Pulmón de origen normal y neoplásico expuestas a T-514.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



Gráfica 34. Curvas de distribución de la mortalidad en células de Colon de origen normal y neoplásico expuestas a T-514.

TABLA No. 5

Índice Terapéutico "Clásico".

	Vinca.	Fluor.	Doxo.	Epi.	Mito.	T-514
PLC/PRF/5	6.9	1.0	1.0	1.4	1.0	22.6
HEP 3B	-51.2	1.4	-8.0	-4.0	1.4	16.0
Hep G2	-4.5	-1.4	-8.0	-5.7	1.4	16.0
ChaGoK-1	1.4	2.8	2.0	4.0	1.0	8.0
Calu-3	1.4	2.8	1.0	2.0	1.4	8.0
SK-Mes-1T5	-4.0	1.0	-2.0	1.0	1.0	5.7
NCI-H69	1.4	-2.8	-1.4	1.4	1.4	16.0
LoVo	2.0	22.6	1.0	1.0	5.6	32.0

Vinca. Vincristina

Fluor. 5-Fluoruracilo

Doxo. Doxorubicina

Epi. Epi-doxorubicina

Mito. Mitomicina

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



TABLA No. 6

Indice Terapéutico "Modificado".

	Vinca.	Fluor.	Doxo.	Epi.	Mito.	T-514
PLC/PRF/5	-13.6	-2.6	-1.9	-1.2	-1.9	14.3
Hep 3B	-2035.8	-2.2	-15.0	-7.5	-1.6	8.6
Hep G2	-435.1	-3.1	-15.0	-9.0	-1.6	8.6
ChaGoK-1	-15.2	-1.1	1.0	2.1	-1.9	4.3
Calu-3	-15.2	-1.1	-1.9	1.0	-1.6	4.3
SK-Mes-1	-30.2	-2.6	-3.7	-1.9	-1.9	2.6
NCI-H69	-15.2	-6.6	-3.1	-1.5	-1.6	8.6
LoVo	-7.2	5.0	-2.6	-3.1	2.6	17.1

Vinca. Vincristina

Fluor. 5-Fluoruracilo

Doxo. Doxorubicina

Epi. Epidoxorubicina

Mito. Mitomicina

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



## DISCUSION.

Discutir lo evidente, puede dar lugar a suponer que lo que se discute no es materia de discusión. Sin embargo, en todo quehacer humano, o en todo hecho de la naturaleza podremos escoger entre tres alternativas: certeza afirmativa, certeza negativa o certeza indefinida, de tal manera que al caracterizar un objeto o una acción podamos avanzar en el conocimiento, y posteriormente explicar en lo posible la razón de las diferencias.

Con el criterio anteriormente expuesto, es evidente en la Tabla Núm. 4 que no existe Toxicidad Selectiva con la Vincristina para ninguna de las células utilizadas, ya que los rangos de la respuesta al medicamento de las poblaciones celulares son prácticamente idénticas para las células de origen benigno y las de origen maligno.

Con el 5-Fluoruracilo se aprecia una diferencia importante de la respuesta tóxica del Carcinoma de Colon LoVo y las células de colon de origen benigno. Este efecto es coincidente con el uso clínico de este medicamento, ya que es indicación terapéutica en los tumores de aparato digestivo y en particular en colon<sup>42</sup>.

Con la Doxo y Epidoxorrubicina solo se percibe Toxicidad Selectiva con esta última substancia en el Carcinoma Broncogénico ChaGoK-1. Este efecto es también coincidente con el uso clínico habitual de la Epidoxorrubicina<sup>43</sup>.

Por su parte, la Mitomicina muestra solamente Toxicidad Selectiva en las células del Adenocarcinoma de Colon. Nuevamente este efecto es coincidente con el uso clínico del medicamento<sup>43</sup>.

Finalmente, se observa para la T-514 Toxicidad Selectiva en todas las líneas celulares utilizadas. Solamente en el Carcinoma Pulmonar de Células Escamosas SK-Mes-1 se muestra un efecto menos evidente que para las otras líneas celulares.

En el análisis anterior de los resultados, la comparación se hizo siempre contra las células de origen benigno del órgano correspondiente; si se hubiera hecho contra la célula benigna más sensible, ninguno de los medicamentos utilizados como antineoplásicos mostraría diferencias en la respuesta tóxica. Este hecho nos podría explicar el porqué de los efectos colaterales de esos medicamentos antineoplásicos. En cambio, con este último criterio, la T-514 resultó siempre más agresiva para cualquiera de las células neoplásicas que para la más sensible de las células benignas.

Estos mismos resultados pueden apreciarse en la documentación fotográfica a partir de la figura 8 hasta la figura 55 y en sus variables 8a, 8', 8a' hasta la 55a, 55' y 55a', donde puede notarse la ausencia de adhesión celular, la formación de vacuolas o francamente la citólisis y existe una plena coincidencia entre estos efectos así documentados y los expresados en la Tabla Núm. 4.

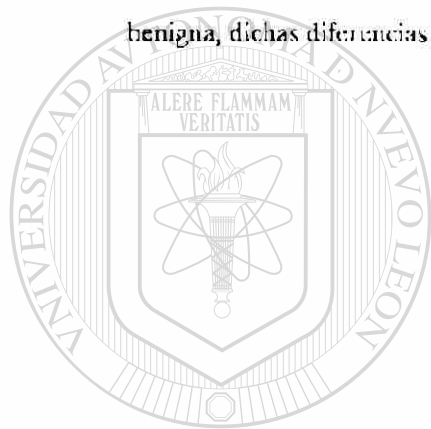
Las Tablas Núms. 5 y 6 muestran los valores de Índice Terapéutico, tanto "Clásico" como "Modificado". Cuando las células de origen benigno del tejido correspondiente resultaron más sensibles que las de origen maligno, se invirtieron las expresiones  $DL_{50\%}/DT_{50\%}$  y  $DL_{05\%}/DT_{95\%}$  en  $DT_{50\%}/DL_{50\%}$  y  $DT_{95\%}/DL_{05\%}$ , para evitar fracciones particularmente pequeñas de los índices, y a los valores resultantes se les dió un signo negativo.

Por las razones expuestas en el capítulo de material y métodos, resultó evidente que el Índice Terapéutico Modificado aporta una información más clara sobre la magnitud del margen de seguridad. En concordancia con las apreciaciones de la Tabla Núm. 4 se obtuvieron Índices Terapéuticos Modificados positivos, de potencial importancia clínica, en 5-Fluoruracilo para el Carcinoma de Colon LoVo; en Epidoxorrubicina para el Carcinoma Broncogénico ChaGoK-1; en Mitomicina para el Carcinoma de Colon LoVo y en T-514 para todas las líneas celulares. Obviamente el índice más pequeño para la T-514 fue para el Carcinoma Pulmonar de Células Escamosas SK-Mes-1.

Es de importancia señalar que los resultados obtenidos con los medicamentos antineoplásicos conocidos, concuerdan en la respuesta tóxica con los de otros autores<sup>18,21,36,44,45,46</sup>, lo cual sirve de punto de referencia para validar el presente estudio.

Por otra parte, llama la atención la notoria sensibilidad del Carcinoma de Colon a la T-514 y la particular resistencia de las células benignas de colon a esta toxina, en contraposición a lo esperado, por no ser colon un órgano blanco *in vivo*. Esta discordancia podría explicarse por razones farmacocinéticas, ya que la vía utilizada para determinar la  $DL_{50\%}$  en los animales, fue siempre la vía intraperitoneal, y resulta factible suponer un primer paso masivo por hígado, luego por pulmón, antes de llegar al organismo en general y alcanzar un equilibrio frente a la célula efectora.

Por último, una consistente Toxicidad Selectiva entre células malignas y benignas como la observada en el presente trabajo, tendría que explicarse por la existencia de diferencias básicas comunes a todas las células malignas, y ya que éstas proceden siempre de una célula progenitora benigna, dichas diferencias tendrían que ser más de tipo cuantitativo que cualitativo.



# UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



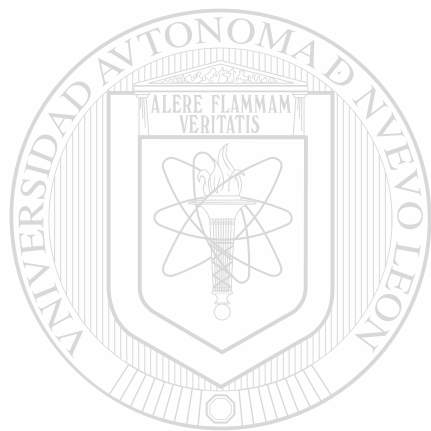
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



**CONCLUSION.**

Se confirma la Toxicidad Selectiva para la T-514 con una separación notoria entre las poblaciones celulares de origen maligno y benigno. De esta manera, puede decirse que de confirmarse lo mismo en pacientes, estaríamos frente a un medicamento antineoplásico de excepcional margen de seguridad.

No se confirma la hipótesis secundaria, de que las células procedentes de un "órgano blanco" fueran más sensibles que las del resto del organismo. Esta hipótesis no confirmada, obliga a mayor conocimiento farmacocinético de esta sustancia.



# UANL

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. CLAVIJERO, F.X., "Historia de la Antigua o Baja California". México, D.F. Editorial Porrúa S.A. 3era. Ed., 1982; 31-32.
2. CASTILLO NAJERA, F., "Contribución al estudio de la parálisis tóxica. Un envenenamiento colectivo con tullidora". En: Memoria del V Congreso Médico Mexicano, Dirección de Talleres Gráficos. 1920; Vol. I, 240.
3. DEL POZO, E., "Los efectos paralizantes de la tullidora. Estudios clínicos y experimentales". *Gaceta Médica de México*, 1965; 95, 179.
4. ESCOBAR, A., NIETO, D., "Aspectos neuropatológicos de la intoxicación con *Karwinskia humboldtiana*. Estudio experimental". *Gaceta Médica de México*, 1965; 95, 163.
5. MARTINEZ, M., "Las plantas medicinales de México". México, D.F. Editorial Butas, 1944.
6. PADRON PUYOU, F., "Estudio clínico experimental por *Karwinskia humboldtiana* (tullidora)". *Neuropath Appl. Neurobiol.*, 1951; 9; 121.
7. PADRON PUYOU, F., "Estudio clínico experimental por *Karwinskia humboldtiana* (tullidora) en niños". *Gaceta Médica de México*, 1951; 81; 299.
8. PUERTOLAS, M., NAVA, O., MEDINA, H., LOPEZ, F., OYERVIDES, J., "Polirradiculoneuritis por *Karwinskia humboldtiana*". *Rev. Med. I.M.S.S. (México)*, 1984; 22; 25.
9. CHARLTON, K., PIERCE, K., "A Neuropathy in Goats caused by Experimental Coyotillo (*Karwinskia humboldtiana*) Poisoning". *Path. Vet.*, 1970 a; 2; 385.

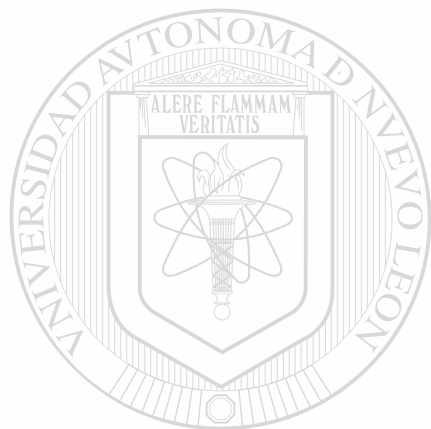
10. CHARLTON, K., PIERCE, K., "A Neuropathy in Goats caused by Experimental Coyotillo (*Karwinskia humboldtiana*) Poisoning". *Path. Vet.*, 1970 b; 7; 408.
  11. DEWAN, N.L., HENSON, J.B., DOLLAHIT, J.W., BRIDGES, C.H., "Toxic Myodegeneration in Goats Produced by Feeding Mature Fruits from the Coyotillo Plant (*Karwinskia humboldtiana*)". *Path. Vet.*, 1964; 46; 215.
  12. DREYER, D., ARAI, I., BASHUMAN, C., ANDERSON, W., SMITH, R., DAVES, D., "Toxins Causing Non Inflammatory Paralytic Neuropathy. Isolation and Structure Elucidation". *J. Am. Chem. Soc.*, 1975; 97; 4986.
  13. WAKSMAN, N. AND RAMIREZ DURON, R., "Chemical and Toxicological Investigation of *Karwinskia parvifolia*". International Congress on Natural Products Research. Park City Utah, U.S.A., July 1988
  14. RIVAS, V., TORRES, R., AND WAKSMAN, N., "Dimeric Anthracenones from *Karwinskia* species". International Joint Symposium of Biology and Chemistry of active natural substances. Bonn, Germany, July 1990.
- 
15. BERMUDEZ, M.V., GONZALEZ SPENCER, D., GUERRERO, M., WAKSMAN, N., PINEYRO, A., "Experimental Intoxication with fruit and purified toxins of Buckthorn (*Karwinskia humboldtiana*)". *Toxicon*, 1986; 24; 1091.
  16. BERMUDEZ, M.V., "Toxicidad aguda de la *Karwinskia Humboldtiana* en diferentes especies de animales". Disertación Doctoral. U.A.N.L., Monterrey, Nuevo León, 1989.
  17. EAGLE, H., FOLEY, G.E., "The Cytotoxic Action of Carcinolytic Agents in Tissue Culture". *American Journal of Medicine*, Nov. 1956; 739-749.
  18. LICKISS, J. N., CANE, K. A., BAIKIE, A. G., "In Vitro Drug Selection in Antineoplastic Chemotherapy". *Europ. J. Cancer*, 1974; 10; 809-814.

19. DIPAOLLO, J.A., Susceptibility of Mammalian Cells *In Vitro* to Neoplastic Transformation by Chemical Carcinogens. In: "Gene Expression and Carcinogens in Cultured Liver" (L.F. Gerschenson, ed.). Academic Press, New York, 1975; 407-410.
  20. NELSON, P.C., "Nerve and Muscle Cells in Culture". *Physiol. Rev.*, 1975; 55; 1-61.
  21. DREWINKO, B., ROPER, P.R., BARLOGIE, B., "Patterns of Cell Survival Following Treatment with Antitumor Agents *In Vitro*". *Europ. J. Cancer*, 1979; 15; 93-99.
  22. DREWINKO, B., PATCHEN, M., YANG, L., BARLOGIE, B., "Differential Killing Efficacy of Twenty Antitumor Drug on Proliferating and Nonproliferating Human Tumor Cells". *Cancer Research*, June 1981; 41; 2328-2333.
  23. WEISENTHAL, L.M., "In Vitro Assays in Preclinical Antineoplastic Drug Screening". *Seminars in Oncology*, December 1981; 8, No. 4; 362-376.
  24. VENDITTI, J.M., "The National Cancer Institute Antitumor Drug Discovery Program, Current and Future Perspectives: A Commentary". *Cancer Treatment Reports*, September 1983; 67, No. 9; 767-772.
- 
25. MAEHARA, Y., KUSUMOTO, T., KUSUMOTO, H., ANAI, H., SUGIMACHI, K., "In vitro Sensitivity of Various Human Tumors to 1-Beta-D-Arabinofuranosylcytosine". *Chemotherapy*, 1989; 35; 181-186.
  26. GOLDBERG, A.M., FRAZIER, J.M., "Alternatives to Animals in Toxicity Testing". *Scientific American*, August 1983; 261, No. 2; 16-22.
  27. FRESHNEY, R.I., DENDY, T.E., Culture Methods for Assays of Intermediate Duration. In "Human Tumour Drug Sensitivity Testing *In Vitro*". (P.P. Dendy, B.T. Hill, ed.). Academic Press, New York, 1983; 69-90.

28. HILL, B.T., Use of Continuous Human Tumour Cell Lines to Evaluate Drugs by Clonogenic Assays. In "Human Tumour Drug Sensitivity Testing In Vitro". (P.P. Dendy, B.T. Hill, ed.). Academic Press, New York, 1983; 129-146.
29. DURKIN, W.J., GHANTHA, V.K., HIRAMOTO, R.N., Results Obtained Using a Vital Dye Exclusion Assays and Clinical Correlations. In "Human Tumour Drug Sensitivity Testing In Vitro". (P.P. Dendy, B.T. Hill, ed.). Academic Press, New York, 1983; 259-268.
30. DARLING, J.L., THOMAS, D.G.T., Results Obtained Using Assays of Intermediate Duration and Clinical Correlations. In "Human Tumour Drug Sensitivity Testing In Vitro" (P.P. Dendy, B.T. Hill, ed.). Academic Press, New York, 1983; 269-280.
31. ALBERT, ADRIEN., "Selective Toxicity". Methuen & Co. LTD., London, 1951.,
32. CSAKY, T.Z., "Introducción a la Farmacología General". Salvat Editores, México, 1983.
33. DREWINKO, B., BARLOGIE, B., FREIREICH, E.J., 'Response of Exponentially Growing, Stationary-Phase, and Synchronized Cultured Human Colon Carcinoma Cells to Treatment with Nitrosourea'. *Cancer Research*, July 1979; 39; 2630-2636.
- 
34. NABIH, I., ZAYED, A., "New Carcinostatic Agents with Possible Selective Activity on Tumor Cell". *Journal of Pharmaceutical Sciences*, November 1974; 63, No. 11; 1806-1808.
35. TSUBOI, K.K., KWONG, L.K., "Antiproliferative Agents and Differential Survival between Normal and Cancer Cell". *Cancer Research*, November 1978; 38; 3745-3750.
36. TSUKEDA, Y., MIZONO, S., NITTA, K., "Susceptibilities of Normal and Malignant Human Lung Cells in Culture to the Cytocidal Action on Antitumor Agents". *Cancer Research*, August 1978; 38; 2529-2532

37. MARTINEZ, L.E., 'Estudio de las propiedades fisicoquímicas de las toxinas aisladas de la *Karwinskia humboldtiana*'. Tesis de Grado de Maestro en Ciencias. U.A.N.L, Monterrey, Nuevo León., Enero de 1990.
38. GUERRERO, M., PIÑEYRO, A., WAKSMAN, N., "Extraction and Quantification of Toxins from *Karwinskia humboldtiana* (Tullidora)". *Toxicon*, 1987; 25; 565.
39. GADDUM, J.H., "Reports on Biological Standards III. Methods of Biological Assay Depending on a Quantal Response". SPEC. REP. SER. MED. RES. COUN., London., 1933.
40. WALKER, H.M., 'Elementary Statistical Methods'. Ed. Henry and Co. New York., 1952; 166-199.
41. EKWALL, B., JOHANSSON, A., "Preliminary Studies on the Validity of *In Vitro* Measurement of Drug Toxicity Using Hela Cells. 1.- Comparative *In Vitro* Citotoxicity of 27 Drugs". *Toxicology Letters*, 1980; 5; 299-307.
42. COHEN, A., SHANK, B., FRIEDMAN, M., Colorectal cancer. In "Cancer Principles and Practice of Oncology". (V.T. De Vita, S. Hellman, Rosemberg, S.A. ed.). J.B. LIPPINCOTT Company, Philadelphia., 1989; 927-929.
- 
43. CIABNER, B.A.; MYERS, C.E., Clinical Pharmacology of Cancer Chemotherapy. IN "Cancer Principles and Practice of Oncology". (V.T. De Vita, S. Hellman, Rosemberg, S.A. ed.). J.B. LIPPINCOTT Company, Philadelphia., 1989; 376-381.
44. ROPER, P.R., DREWINKO, B., "Comparison of *in Vitro* Methods to Determine Drug-induced Cell Lethality". *Cancer Research*, July 1976; 36; 2182-2188.
45. BHUYAN, B.K., LOUGHMAN, B.E., FRASER, T.J., DAY, K.J., "Comparison of Different Methods on Determining Cell Viability after Exposure to Cytotoxic Compounds". *Experimental Cell Research*, 1976; 97; 275-280.

46. HILL, B.T., WHELAN, R.D.H., "Comparative Cell Killing and Kinetic Effects of Vincristine in Mammalian Cell Lines". *JNCL*, Aug. 1981; 67, No. 2; 437-443.
47. HOUGHTON, J.A., HOUGHTON, T.J., The Xenograft as an Intermediate Model System. In "Human Tumour Drug Sensitivity Testing In Vitro" (P.P. Dendy, B.T. Hill, ed.). Academic Press, New York, 1983; 179-200.
48. KITANAKA, S., TAKIDO, M., "Studies on the Constituents of the Roots of *Cassia torosa*. II. The Structures of Two Dimeric Tetrahydroanthracenes". *Chem. Pharm Bull.*, 1990; 38, No. 5; 1292-1294.



# UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## CURRICULUM VITAE

**NOMBRE:** ALFREDO PIÑEYRO LOPEZ.

**FECHA DE NACIMIENTO:** 11 DE ENERO DE 1936.

**LUGAR DE NACIMIENTO:** ANAHUAC, NUEVO LEON, MEXICO.

**NACIONALIDAD:** MEXICANO.

**ESTADO CIVIL:** CASADO.

**NOMBRE DE LA ESPOSA:** OFELIA GARZA SEPULVEDA.

**EDUCACION:**

**PRIMARIA:**

INSTITUTO DEL PUEBLO.  
PIEDRAS NEGRAS, COAH. 1947.

**SECUNDARIA:**

SECUNDARIA FEDERAL BENTO JUAREZ.  
PIEDRAS NEGRAS, COAH. 1950.

**DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS**

**PREPARATORIA:**

PREPARATORIA FEDERAL.  
PIEDRAS NEGRAS, COAH. 1952.

**PROFESIONAL:**

MEDICO CIRUJANO Y PARTERO.  
FACULTAD DE MEDICINA DE LA U.A.N.L.  
MONTERREY, NUEVO LEON, 1958.

2o. LUGAR DE LA GENERACION DURANTE LA  
CARRERA.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN





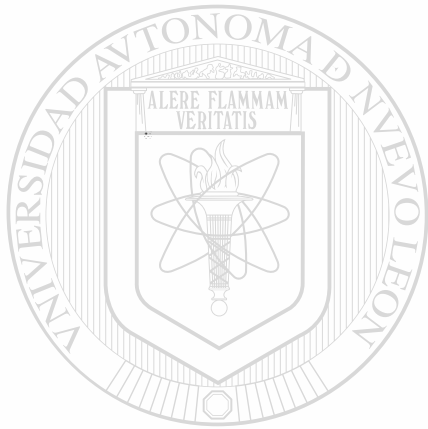
TESIS RECEPCIONAL "EFECTOS DE ALGUNOS INHIBIDORES ENZIMATICOS FRENTE A LAS CONSECUENCIAS DEL INFARTO EXPERIMENTAL DEL MIOCARDIO". MONTERREY, NUEVO LEON, ABRIL 1960.

**ESTUDIOS DE POST-GRADO:**

INSTITUTO DE TOXICOLOGIA.  
UNIVERSIDAD DE TUBINGA.  
REPUBLICA FEDERAL ALEMANA, 1963-1965.

**OCUPACION:**

PROFESOR DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA U.A.N.L., DESDE EL 10. DE ENERO DE 1959 A LA FECHA.



JEFE DEL DEPTO. DE FARMACOLOGIA Y TOXICOLOGIA DE LA FAC. DE MEDICINA DE LA U.A.N.L., A PARTIR DE MAYO DE 1960 A LA FECHA.

DIRECTOR DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA U.A.N.L., A PARTIR DEL 16 DE DICIEMBRE DE 1986 A LA FECHA.

**OTRAS ACTIVIDADES  
PROFESIONALES  
DESARROLLADAS  
CON ANTERIORIDAD:**

REPRESENTANTE ALUMNO ANTE EL CONSEJO UNIVERSITARIO 1957-1958.

EJERCICIO LIBRE DE LA PROFESION Y ESPECIALIDAD HASTA 1979.

MIEMBRO DE LA JUNTA DE GOBIERNO DE LA U.A.N.L., 1971 1974.

SUBDIRECTOR DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA U.A.N.L., 1974-1977.

DIRECTOR DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA U.A.N.L. Y HOSPITAL UNIVERSITARIO A PARTIR DEL 1o. DE DICIEMBRE DE 1977 AL 12 DE SEPTIEMBRE DE 1979.

RECTOR DE LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON DEL 12 DE SEPTIEMBRE DE 1979 AL 12 DE SEPTIEMBRE DE 1985.

VOCAL TITULAR DEL CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL DEL 12 DE ENERO DE 1983 AL 12 DE SEPTIEMBRE DE 1985.

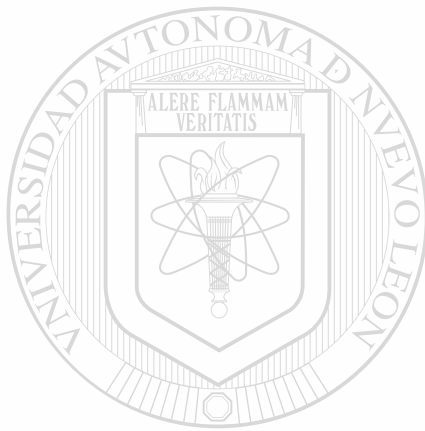
COORDINADOR DEL PROYECTO "VIGILANCIA PERMANENTE DEL EQUILIBRIO ECOLOGICO DEL AREA METROPOLITANA DE LA CD. DE MONTERREY", 1985-1987.

PRESIDENTE DEL PATRONATO PRO-FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA U.A.N.L. A.C., 1978-1986.

PRESIDENTE DEL CENTRO CULTURAL ALEMAN A.C., 1978-1988.

**BECAS:**

BECA DEL SERVICIO ACADEMICO DE INTERCAMBIO ALEMAN (DAAD), 1963-1965.



U A N L

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



**SOCIEDADES MEDICAS A  
LAS QUE PERTENECE:**

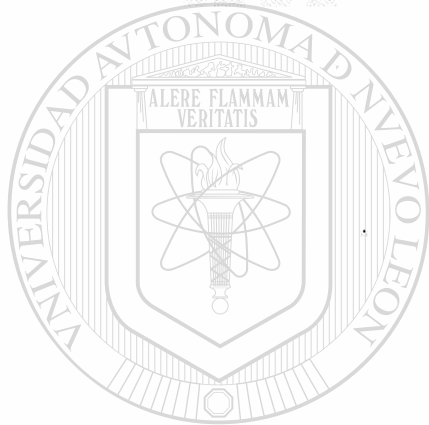
ASOCIACION MEXICANA DE FARMACOLOGIA  
A.C.

SOCIEDAD MEXICANA DE CIENCIAS  
FISIOLOGICAS.

**CONDECORACIONES:**

GRAN CRUZ DE LA ORDEN DEL MERITO DE LA  
REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA EN EL  
GRADO DE COMENDADOR.

**PUBLICACIONES:**



PISANTY, J., PIÑEYRO, A., VERA DE LA TORRE, R.,  
RAIG, A., RODRIGUEZ, L., "ALGUNAS  
OBSERVACIONES SOBRE PACIENTES  
INTOXICADOS CON ALCOHOL METILICO".  
REVISTA MEDICINA (1959), 245-248.

PISANTY, J., PIÑEYRO, A., MOREIRA, R., TODD,  
L.E., "PHARMACOLOGICAL STUDIES ON  
NIALAMIDA IN: I EXPERIMENTAL MYOCARDIAL  
INFARCTION; II ISCHEMIA OF STRIATED MUSCLE;  
III CONVULSIONS INDUCED BY METRAZOL" THE  
JOURNAL OF THE SOCIEDADE DAS CIENCIAS  
MEDICAS DE LISBOA, 1959, CXXIII 58-68.

**DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS**

PISANTY, J., PIÑEYRO, A., MOREIRA, R., TODD,  
L.E., "FURTHER PHARMACOLOGICAL STUDIES ON  
NIALAMIDE: IV WITH RESPECT TO DIAMINE  
OXIDASE; V WITH RESPECT TO THE CHEMICAL  
MEDIATORS OF THE AUTONOMIC NERVOUS  
SYSTEM". THE JOURNAL OF THE SOCIEDADE DAS  
CIENCIAS MEDICAS DE LISBOA, 1959, CXXIII 98-108.

PISANTY, J., PIÑEYRO, A., MOREIRA, R., TODD, L.E., "EFFECTS OF AMINE OXIDASE INHIBITION DURING ACUTE CORONARY OCCLUSION". *CARDIOLOGIA*, 1960, VOL. 37, PAGES. 74-86.

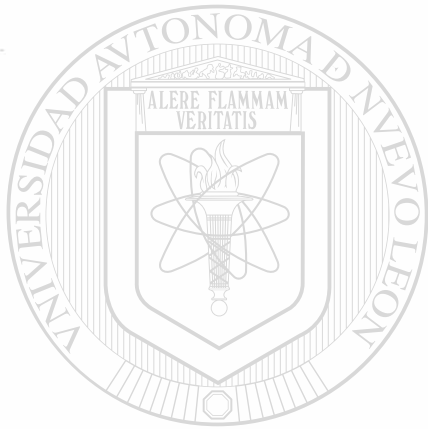
CANSECO, C., MOLINA, G., PIÑEYRO, A., SOMERA, M., GONZALEZ, O., "ESTUDIO FARMACOLOGICO Y CLINICO DE LA IMPRAMINA (TOFRANIL)". *ALERGIA*, 1963, VOL. X, PAGES. 223-230.

MOLINA, G., PIÑEYRO, A., VALTIERRA, D., GONZALEZ, D., "ETUDE COMPARATIVE DE TROIS TRANQUILLISANTS SUR LES ORGANES ISOLES ET ACTION DE LA METHENOXALONE SUR LES ORGANES IN SITU". *THERAPIE*, 1967 XXII, 221-229.

SOLIS, H., MOLINA, G., PIÑEYRO, A., "CLINICAL EVALUATION OF DOXEPIN AND AMITRIPTYLINE IN DEPRESSED PATIENTS". *CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH*, 1970, VOL. 12, No. 8, 524-527.

PIÑEYRO, A. "TOXICOLOGIA DE LA PLANTAS MEXICANAS". EN: LOZOYA X., ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO DE LA PLANTAS MEXICANAS. *IMEPLAN* 1976, II 163-172.

BERMUDEZ, M.V., GONZALEZ SPENCER, D., GUERRERO, M., WAKSMAN, N., PIÑEYRO, A., "EXPERIMENTAL INTOXICATION WITH FRUIT AND PURIFIED TOXINS OF BUCKTHORN (*KARWINSKIA humboldtiana*)". *TOXICON*, 1986, 24, 1091-1097.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE FARMACIAS

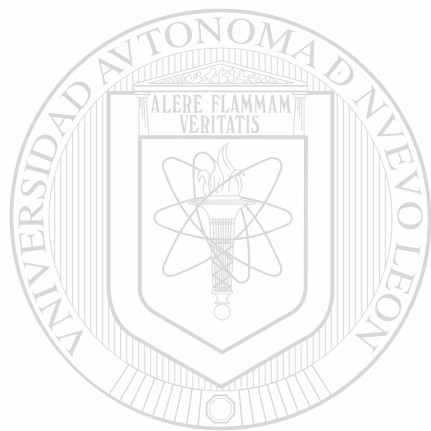
GARZA BARRIENTOS, M.A., WAKSMAN, N., PIÑEYRO, A., WALLANDER, B., "ESTUDIOS QUIMICOS PRELIMINARES EN ALGAS MARINAS CLOROFITAS DEL GOLFO DE MEXICO". PHYTOLOGIA, 1986, VOL. 61., 373-377.

CANSECO, C., PIÑEYRO, A., GONZALEZ, R., CANSECO, JI., MARFIL, J., "DISTRIBUCION ESPACIAL DE LA HEMOGLOBINA EN LOS HEMATIES DE PACIENTES ASMATICOS". ALERGIA MEXICO, 1987, VOL. XXXIV-3-63-67.

GUERRERO, M., PIÑEYRO, A., WAKSMAN, N., "EXTRACTION AND QUANTIFICATION OF TOXINS FROM *KARWINSKIA humboldtiana* (TULLIDORA)". TOXICON, 1987, VOL. 25, No 5, 565-568.

TORRES, O., GARZA, L., PIÑEYRO, A., "INHIBITION OF HEPATIC LIPID PEROXIDATION IN VITRO BY TOXINS OF BUCKTHORN (*KARWINSKIA humboldtiana*)". NAUNYN-SCHIMMIEBERG'S ARCHIVES OF PHARMACOLOGY, 1988, SUPPL TO VOL. 338, No. 293.

TORRES, O., GARZA, L., PIÑEYRO, A., "CYTOCHROM P-450, P-448 AND LIPIDE PEROXIDATION IN CELL DAMAGE". IN: CELL FUNCTION AND DISEASE. PLENUM PUBLISHING, NEW YORK, 1989.



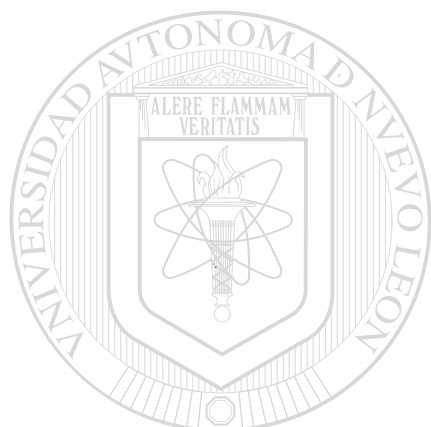
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

MARTINEZ DE VILLARREAL, L., VELASCO OCAMPO, R., GONZALEZ ALANIS, R., PIÑEYRO LOPEZ, A., "EFFECTS OF TOXIN T-544 FROM THE *KARWINSKIA humboldtiana* (BUCKTHORN PLANT) UPON THE MOUSE EMBRYO EXPLANTED AT ELEVEN DAYS". TOXICON, 1990, VOL. 28, No. 4, 449-452.

GARZA OCAÑAS, L., TORRES ALANIS, O., PIÑEYRO LOPEZ, A., "EVALUATION OF CYTOXICITY OF 18 COMPOUNDS IN SIX RAT CELL LINES". A.T.L.A., 1990, 17, 246-249.

GARZA OCAÑAS, L., TORRES ALANIS, O., PIÑEYRO LOPEZ, A., "EFFECT OF TOXIN 514 OF *KARWINSKIA humboldtiana* ON LIVER MICROSOMAL LIPID PEROXIDATION STIMULATED BY  $Fe^{2+}$  - ADP COMPLEXES AND NADPH IN VITRO". EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, 1990, VOL. 183/4, 1550-1551.



TRABAJOS PRESENTADOS EN  
CONGRESOS:

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

PIÑEYRO, A., PISANTY, J., "ACCION DE LA NIALAMIDA EN ALGUNAS FORMAS DE ANOXIA". MESA REDONDA SOBRE P-1133 Y DROGAS PSICONEURGIZANTES, TEQUISQUITENGO, MOR., MEXICO 1960.

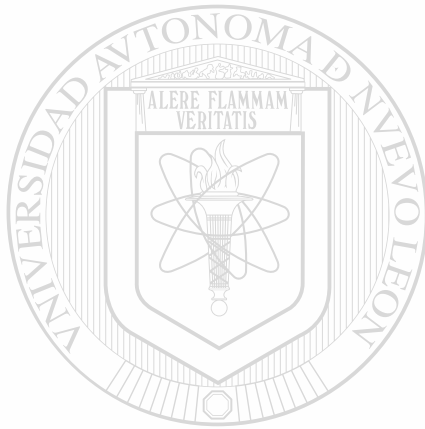
PISANTY, J., PIÑEYRO, A., MOREIRA, R., TODD, L.E., "FIBRILACION VENTRICULAR POR OCLUSION CORONARIA". TERCER CONGRESO NACIONAL DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS, MEXICO D.F., 1960.

TODD, L.E., PIÑEYRO, A., MOREIRA, R.,  
 "COMUNICACION PRELIMINAR SOBRE ALGUNOS  
 EFECTOS FARMACOLOGICOS DE LA NIALAMIDA".  
 SIMPOSIUM PANAMERICANO SOBRE INHIBICION  
 ENZIMATICA Y SU APLICACION TERAPEUTICA,  
 GUANAJUATO, GTO., 1960.

MOLINA, G., PIÑEYRO, A., SANTOYO, C., DE LA  
 GARZA, S.A., "FISIOPATOLOGIA DE LA  
 INTOXICACION BARBITURICA". VIII CONGRESO  
 NACIONAL DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS. JULIO DE  
 1965.

PIÑEYRO, A., MOLINA, G., SANTOYO, C.,  
 GONZALEZ, O., "MODIFICACION DE LOS EFECTOS  
 DE LA HISTAMINA POR CICLONAMIDA".  
 IX CONGRESO NACIONAL DE CIENCIAS  
 FISIOLÓGICAS. MAYO DE 1966.

MOLINA, G., SANTOYO, M.C., PIÑEYRO, A.,  
 "BARBITURATE POISONING". TERCER CONGRESO  
 MUNDIAL DE FARMACOLOGIA. SAO PAULO,  
 BRASIL. JULIO 1966.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

PIÑEYRO, A., WAKSMAN, N., MORENO, M.,  
 "AISLAMIENTO DE LAS TOXINAS DE LA  
*KARWINSKIA humboldtiana*, CUANTIFICACION DE  
 LAS MISMAS POR REFLECTANCIA"  
 VIII CONGRESO MEXICANO DE BOTANICA  
 FITOQUIMICA, MICHOACAN, 1981.

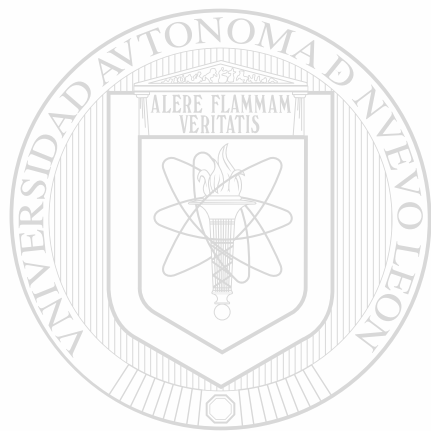
WAKSMAN, N., GUERRERO, M., PIÑEYRO, A., "ESTUDIOS QUIMICOS Y BIOLÓGICOS EN *KARWINSKIA humboldtiana*". I SIMPOSIUM ARGENTINO Y LATINOAMERICANO SOBRE FARMACOBOTANICA, BUENOS AIRES, ARGENTINA, 1983.

BERMUDEZ, M.V., GUERRERO, M., GONZALEZ-SPENCER, D., PIÑEYRO, A., WAKSMAN, N., "TOXIC EFFECTS OF *KARWINSKIA humboldtiana* IN RATS". IUPHAR 9th INTERNATIONAL CONGRESS OF PHARMACOLOGY, LONDON, 1984, MACMILLAN PRESS LTD.

GARZA OCAÑAS, L., TORRES ALANIS, O., PIÑEYRO LOPEZ, A., "DETERMINACION DE LA CITOTOXICIDAD DE METALES IN VITRO MEDIANTE LA PRUEBA DE INHIBICION METABOLICA (MIT-24) MODIFICADA". XI CONGRESO NACIONAL DE FARMACOLOGIA, TAXCO, GRO., OCT. 1987.

TORRES ALANIS, O., GARZA OCAÑAS, L., PIÑEYRO LOPEZ, A., "EFECTOS DE *KARWINSKIA humboldtiana* SOBRE CITOCROMO P-450, GLUCOSA 6- FOSFATASA Y EL TIEMPO DE SUEÑO INDUCIDO POR PENTOBARBITAL". XI CONGRESO NACIONAL DE FARMACOLOGIA. TAXCO, GRO. (MEXICO). 25-29 DE OCTUBRE DE 1987.

BERMUDEZ, M.V., SALAZAR, M.F., WAKSMAN N., PIÑEYRO, A., MARTINEZ, F.J., "TOXIC EFFECTS OF *KARWINSKIA humboldtiana* IN DIFFERENT SPECIES OF ANIMALS". I CONGRESO DE TOXICOLOGIA DE PAISES EN DESARROLLO, BUENOS AIRES, ARGENTINA, NOVIEMBRE DE 1987.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

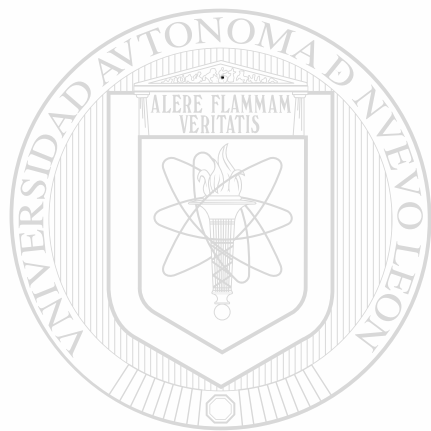
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



MARTINEZ, M.R., SALAZAR, M.E., BERMUDEZ, M.V., WAKSMAN, N., AND PIÑEYRO, A., 'EXPERIMENTAL INTOXICATION WITH *KARWINSKIA humboldtiana*'. I CONGRESO DE FARMACOLOGIA DE PAISES EN DESARROLLO, BUENOS AIRES, ARGENTINA. NOVIEMBRE DE 1987.

TORRES ALANIS, O., GARZA OCAÑAS, L., PIÑEYRO LOPEZ, A., "INHIBITION OF HEPATIC LIPID PEROXIDATION IN VITRO BY TOXIN T-544 OF BUCKTHORN (*KARWINSKIA humboldtiana*)". DEUTSCHE GESELLSCHAFT FUR PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE, HAMBURGO, R.F.A. SEPTIEMBRE DE 1988.

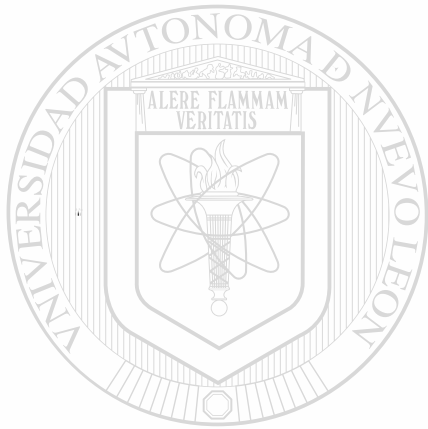
GARZA OCAÑAS, L., TORRES ALANIS, O., PIÑEYRO LOPEZ, A., 'EVALUATION OF CITOTOXICITY OF 18 COMPOUNDS IN SIX RATS CELL LINES'. VIIIth SCANDINAVIAN CONGRESS OF IN VITRO TOXICOLOGY. EBELTOFT, DENMARK, OCTUBRE, 1989.



TORRES ALANIS, O., GARZA OCAÑAS, L., PIÑEYRO LOPEZ, A., "INFLUENCIA DE LA *KARWINSKIA humboldtiana* SOBRE EL TIEMPO DE SUEÑO DE PENTOBARBITAL Y EL TIEMPO DE PARALISIS DE ZOXAZOLAMINA". VII ENCUENTRO REGIONAL DE INVESTIGACION BIOMEDICA. MONTERREY, N.L., MEXICO. OCTUBRE 1989.

TORRES ALANIS, O., GARZA OCAÑAS, L., PIÑEYRO LOPEZ, A., "EFECTOS DE LAS DROGAS EN EL ORGANISMO". FORO ROTARIO DE ORIENTACION Y CAPACITACION PARA LA PREVENCION DE LA FARMACODEPENDENCIA. ROTARY INTERNATIONAL DISTRITO 413. MONTERREY, N.L., MEXICO. NOVIEMBRE DE 1989.

TAMEZ, V. A., ANCER, J., SEPULVEDA, J., LOZANO, F.E., BERMUDEZ, M.V., PIÑEYRO, A., "CAMBIOS HISTOPATOLOGICOS Y ULTRAESTRUCTURALES EN RIÑON E HIGADO PRODUCIDOS POR LA T-514 AISLADA DE LA *K. humboldtiana* (TULLIDORA). XXXIII CONGRESO ANUAL DE LA ASOCIACION MEXICANA DE PATOLOGOS. MERIDA, YUC., MEXICO. MAYO DE 1990.



GARZA OCAÑAS, L., TORRES ALANIS, O., PIÑEYRO LOPEZ, A., "EFFECT OF TOXIN T-514 OF *KARWINSKIA humboldtiana* ON LIVER MICROSOMAL LIPID PEROXIDATION STIMULATED BY  $Fe^{2+}$ -ADP COMPLEXES AND NADPH IN VITRO". XIth INTERNATIONAL CONGRESS OF PHARMACOLOGY. AMSTERDAM, HOLLANDA. JULIO DE 1990.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

