



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
PROGRAMA DE POSGRADO EN CIENCIAS
FARMACOBIOLOGICAS**

**“CANALES DE POTASIO Y SU PARTICIPACION EN EL
EFECTO ANTITUMORAL DEL ÁCIDO 2-HIDROXIOLEICO”**

Opción de titulación:

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Para obtener el grado de:

DOCTORADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

PRESENTA:

Morán Zendejas, Rita

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Aldo Azmar Rodríguez Menchaca

ASESORES INTERNOS:

Dra. Diana Patricia Portales Pérez

Dra. Mariana Salgado Bustamante

Dra. Perla del Carmen Niño Moreno

ASESOR EXTERNO

Dr. Eloy Gerardo Moreno Galindo

San Luis Potosí, S.L.P.

2023

CRÉDITOS INSTITUCIONALES

El proyecto fue realizado en:

Laboratorio de canales de potasio del Departamento de Fisiología y Biofísica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP).

El Programa de Doctorado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACyT, registro: 003383; nivel: en desarrollo.

Número de registro de beca nacional otorgada por CONACyT: 444398

Tesis apoyada por el Proyecto SEP-CONACyT CB-2016-01-284443



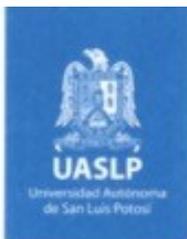
Canales de potasio y su participación en el efecto antitumoral del ácido-2-hidroxioléico de Morán Zendejas, Rita tiene una licencia [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

CANALES DE POTASIO Y SU PARTICIPACION EN EL EFECTO ANTITUMORAL DEL ÁCIDO 2-HIDROXIOLEICO

INFORME DE ORIGINALIDAD

9%

ÍNDICE DE SIMILITUD



San Luis Potosí, S. L. P., a 18 de enero de 2023

UASLP

Comité Académico del Posgrado en
Ciencias Farmacobiológicas
Facultad de Ciencias Químicas, UASLP.
Presente.

Por medio de la presente comunicamos que la tesis llevada a cabo por la alumna de Doctorado M.C. Rita Morán Zendejas, titulada "Canales de potasio y su participación en el efecto antitumoral del ácido 2-hidroxioléico", ha sido concluida y aprobada por el comité tutorial para dar inicio a los trámites correspondientes para su titulación, la cual tendrá lugar el próximo día 3 de febrero a las 13:00 hrs. en el Auditorio Chico (G203) de la Facultad.

Atentamente:

Dra. Aldo A. Rodríguez Menchaca
Director de Tesis

Dra. Diana Patricia Portales Pères.
Asesor

Dra. Perla del Carmen Niño Moreno
Asesor

Dra. Mariana Salgado Bustamante
Asesor

Dr. Eloy Gerardo Moreno Galindo
Asesor externo



www.uaslp.mx

Av. Dr. Manuel Nava Núm. 6
Zona Universitaria - CP 78210
San Luis Potosí, S.L.P.
tel. (444) 826 24 40 al 46
fax (444) 826 2372

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Programa de Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas

**“CANALES DE POTASIO Y SU PARTICIPACION EN EL EFECTO ANTITUMORAL
DEL ÁCIDO 2-HIDROXIOLEICO”**

Opción de titulación:

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Para obtener el grado de:

DOCTORADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

PRESENTA

M.C. RITA MORÁN ZENDEJAS

MIEMBROS DEL JURADO:

DR. ALDO AZMAR RODRÍGUEZ MENCHACA

DRA. DIANA PATRICIA PORTALES PÉREZ

DRA. MARIANA SALGADO BUSTAMANTE

DRA. PERLA DEL CARMEN NIÑO MORENO

DR. ELOY GERARDO MORENO GALINDO

(JURADO EXTERNO)

SAN LUIS POTOSÍ, S.L.P.

2023

INTEGRANTES DEL CÓMITE DE TESIS

Integrante/Participación	Adscripción
Dr. Aldo Azmar Rodríguez Menchaca Director	Facultad de Medicina, UASLP Departamento de Fisiología y Biofísica
Dra. Diana Patricia Portales Pérez Asesora	Facultad de Ciencias Químicas, UASLP, Químico-Farmacobiólogo
Dra. Mariana Salgado Bustamante Asesora	Facultad de Ciencias Químicas, UASLP, Químico-Farmacobiólogo
Dra. Perla del Carmen Niño Moreno Asesora	Facultad de Ciencias Químicas, UASLP, Químico-Farmacobiólogo
Dr. Eloy Gerardo Moreno Galindo Asesor externo	Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Colima

AGRADECIMIENTOS

A mis asesores y maestros,
A mi familia y amistades.

ÍNDICE

	Página
Capítulo 1	1
Título.....	4
Introducción.....	4
Objetivo.....	5
Materiales y métodos.....	5
Resultados.....	8
Discusión.....	10
Conclusión.....	11
Bibliografía.....	12

Artículo Publicado en:

Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences

CAPITULO 1

“El fármaco antitumoral ácido 2-hidroxioléico regula el canal de potasio Kv10.1”

“The anti-tumor drug 2-hydroxyoleic acid regulates the oncogenic potassium channel Kv10.1”

RESUMEN

El ácido 2-hidroxioléico (2OHOA) es un ácido graso sintético con propiedades antitumorales que altera la composición y estructura de la membrana plasmática, lo que influye en el funcionamiento de las proteínas de membrana y la señalización celular. Algunos de los mecanismos por los cuales el 2OHOA ejerce su acción antitumoral ya han sido descritos, sin embargo otros continúan en investigación. En este estudio proponemos que otro mecanismo antitumoral del 2OHOA se da a través de la regulación de los canales de potasio Kv10.1, un canal iónico susceptible a la modulación lipídica y que se ha asociado al desarrollo tumoral. Los efectos del 2OHOA sobre las corrientes de potasio del canal Kv10.1 expresado en células HEK-293 fueron evaluados mediante la técnica de fijación de voltaje en su modalidad de célula completa. Observamos que el 2OHOA incrementó la amplitud de las corrientes del canal Kv10.1 de manera dependiente de voltaje, provocó un desplazamiento en la curva conductancia-voltaje hacia potenciales negativos y aceleró la cinética de activación de los canales. Adicionalmente, se realizaron ensayos de proliferación celular en células HEK-293 expresando heterológicamente el canal Kv10.1, así como en las células MCF-7 que lo expresan endógenamente. La aplicación de 2OHOA disminuyó la proliferación de ambas líneas celulares. Notablemente, la reducción en la proliferación se mantuvo en las células HEK-293 que expresaban un mutante no conductivo del canal Kv10.1 (Kv10.1-F456A), pero no en células HEK-293 en ausencia del canal, sugiriendo que el efecto antiproliferativo del 2OHOA es mediado por la regulación del canal Kv10.1 pero de manera independiente de la función conductiva de este. Finalmente, encontramos que el 2OHOA puede actuar sinérgicamente con el astemizol, un bloqueador del canal, para disminuir la proliferación celular de manera más eficiente.

Palabras clave: canales de potasio; lípidos sintéticos; regulación de canales iónicos; proliferación celular

ABSTRACT

2-hydroxyoleic acid (2OHOA) is a synthetic fatty acid with antitumor properties that alters membrane composition and structure, influencing the function of membrane proteins and cell signaling. Although some signaling events involved in 2OHOA antitumor effects have been described, other mechanisms are currently under investigation. In this study, we propose a novel antitumoral mechanism of 2OHOA through the regulation of Kv10.1 channels. We evaluated the effects of 2OHOA on Kv10.1 channels expressed in HEK-293 cells. 2OHOA increased KV10.1 channel currents in a voltage dependent manner, shifted its conductance-voltage relationship towards negative potentials, and accelerated its activation kinetics. Moreover, 2OHOA reduced proliferation of cells that exogenously (HEK-293) and endogenously (MCF-7) expressed Kv10.1 channels. It is worth noting that the antiproliferative effect of 2OHOA was maintained in HEK-293 cells expressing a non-conducting mutant of Kv10.1 channel (Kv10.1-F456A), indicating a non-ion permeation mediated effect. Finally, we found that 2OHOA can act synergistically with astemizole, a Kv10.1 channel blocker, to decrease cell proliferation more efficiently.

Key Words: potassium channels; synthetic lipids; ion channel regulation; cell proliferation

Título

El fármaco antitumoral ácido 2-hidroxioléico regula el canal de potasio Kv10.1.

The anti-tumor drug 2-hydroxyoleic acid regulates the oncogenic potassium channel Kv10.1.

Introducción

El ácido 2-hidroxioléico (2OHOA) es un análogo sintético del ácido oleico. La incorporación del 2OHOA a la membrana plasmática modifica la estructura y composición de la misma, modificando por consecuencia sus propiedades biofísicas, que a su vez influyen en el funcionamiento de las proteínas de membrana y las vías de señalización. Estudios *In vitro* e *in vivo* muestran que el 2OHOA ejerce efectos antitumorales en distintas líneas celulares de cáncer, sin mostrar efectos tóxicos o antiproliferativos en células no tumorales. Se han propuestos diversos mecanismos para explicar la acción del 2OHOA; por ejemplo, al modificar la organización de los microdominios de la membrana plasmática, el 2OHOA promueve el reclutamiento y la actividad de proteínas G, PKC y adenilato ciclasas. Además, induce estrés del retículo endoplásmico, autofagia, arresto del ciclo celular y restaura los niveles de esfingomielina al activar la sintasa de la esfingomielina.

Los canales iónicos se encuentran localizados en la membrana plasmática y son altamente susceptibles a las modificaciones que se den en la misma, ya sea a través de interacciones directas lípido-proteína o bien por cambios en las propiedades biofísicas de la membrana que afectan su funcionamiento, aunque muy probablemente sea una combinación de ambos mecanismos. Diversas evidencias ha demostrado que los canales de potasio son altamente susceptibles a ser modulados por el ambiente lipídico que los rodea. Un ejemplo es el canal de potasio Kv10.1, que se ha encontrado asociado a diversos dominios lipídicos específicos y modulado por lípidos como el colesterol y el fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP₂). Otra característica particular de este canal es que

tiene un papel importante en la oncogénesis y progresión tumoral. Es de remarcar que el canal Kv10.1 se encuentra expresado atípicamente en más del 70% de distintos tipos de cáncer, mientras que en tejidos sanos su expresión se encuentra principalmente restringida al sistema nervioso central. Entre los procesos tumorales en los que esta involucrado se encuentran la proliferación, supervivencia, angiogénesis, migración e invasión celular. Se ha mostrado que la expresión del canal incrementa la proliferación celular y su inhibición por fármacos como el astemizol la inhibien, evidenciando la importancia de la conducción iónica en este efecto. Sin embargo, cabe mencionar que el potencial oncogénico del canal Kv10.1 también ha mostrado ser independiente de su actividad conductiva, ya que se ha visto que mutantes no conductoras aun preservan la facultad de inducir la proliferación celular y generar un fenotipo tumoral.

Objetivo

En este trabajo exploramos si el 2OHOA modula el canal Kv10.1 como parte de sus mecanismos antiproliferativos.

Materiales y métodos

Cultivo celular y reactivos

Las líneas celulares HEK-293 [ATCC[®] CRL-1573TM] y MCF-7 [ATCC[®] CRL-HTB-22TM] fueron sembraron en cajas petri de 35mm (Corning, Corning, NY, USA) con medio DMEM (GIBCO, Grand Island, NY, USA) suplementado con 10% (v/v) de suero bovino fetal (Corning Life Sciences, Manassas, VA, USA) y 1% (v/v) de antibiótico-antimicótico (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) y mantenidas en incubación a 37°C en atmósfera húmeda con 5% de CO₂. El ácido 2-hodroxioleico (2OHOA) y el astemizol se adquirieron de Avanti Polar Lipids (Alabaster, AL, USA) y Sigma-Aldrich respectivamente. Se prepararon stocks de 2OHOA (solución acuosa) y astemizol (DMSO) y fueron diluidas a las concentraciones deseadas.

Transfección celular

Se emplearon células HEK-293 como sistema de expresión heterólogo las cuales fueron transfectadas con el cDNA que codifica para el canal Kv10.1 y con la proteína verde fluorescente como reportero (EGFP) a través de liposomas catiónicos (Lipofectamina 2000, Invitrogen, Carlsbad, CA, USA), de acuerdo a las especificaciones técnicas. El registro electrofisiológico se llevó a cabo 24h después de la transfección.

Ensayo de proliferación celular

Se sembraron células MCF-7 y HEK-293 en cajas de 96 pozos a diferentes densidades (5000-20 000 células/pozo) por 24 h. Después fueron incubadas con 12.5-1000 μ M de 2OHOA y/o 5 μ M de astemizol por 24h, 48h o 72 h. Posteriormente se agregó el reactivo MTT (5 mg/ml en PBS) en cada pozo y se incubó por 4 h. Finalmente las células fueron lisadas con 10% SDS. Posteriormente se midió la absorbancia a 570 nm usando un fotómetro Multiskan™ FC Microplate Photometer (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). El porcentaje de células viables después del tratamiento con 2OHOA y/o astemizol se calculó dividiendo la absorbancia del grupo tratado entre la absorbancia del grupo control.

Registro electrofisiológico

Las corrientes del canal Kv10.1 fueron registradas y adquiridas a temperatura ambiente (24°C) usando la técnica de fijación de voltaje (patch clamp) en la configuración de célula completa con un amplificador Axopatch 200B (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA), un digitalizador Digidata 1440A (Molecular Devices) y el software pCLAMP 10 (Molecular Devices). Las corrientes se filtraron a 1 kHz y digitalizaron a 10 kHz. Se emplearon micropipetas de borosilicato con una resistencia de 1.5-2.5 M Ω una vez llenadas con la solución interna de registro (Tabla 1), las cuales fueron realizadas con un estirador de microelectrodos (Sutter Instruments, Novato, CA, USA). La solución externa se aplicó a

través de un sistema de perfusión rápida Fast-Step Perfusion System VC-77SP (Warner Instruments, Hamden, CT, USA).

Tabla 1. Soluciones de registro electrofisiológico.

Solución Interna	(mM)	Solución Externa	(mM)
KCl	130	NaCl	130
HEPES	10	KCl	4
BAPTA	5	MgCl ₂ ·6H ₂ O	1
K ₂ ATP	5	CaCl ₂ ·2H ₂ O	1.8
MgCl ₂ ·6H ₂ O	1	HEPES	10
-	-	Glucosa	10
pH 7.2 con KOH		pH 7.4 con NaOH	

Análisis de datos

Los datos obtenidos en el registro fueron procesados con el programa Clampfit 10 (Molecular Devices) y analizados en Origin 8.6 (OriginLab Corp., Northampton, MA, USA). Las curvas de conductancia-voltaje (G-V) se calcularon de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$G = \frac{I_{max}}{V - V_{Krev}}$$

Donde I_{max} es la amplitud de corriente máxima alcanzada en el potencial de prueba V y V_{Krev} es el potencial de inversión para el ión potasio. La dependencia de voltaje se determinó a partir de las curvas G-V ajustadas con la ecuación de Botzmann:

$$y = \frac{1}{1 + \exp[-(V - V_{1/2})/K]}$$

Donde V es el potencial de prueba, $V_{1/2}$ es el potencial en el cual el 50% de los canales se encuentran abiertos y K es la pendiente.

Los datos son presentados como la media \pm SEM. La comparación entre grupos se determinaron realizando una prueba ANOVA y una prueba de t de Student. Se fijó el valor de significancia a $p < 0.05$.

Resultados

El 2OHOA incrementó la corriente del canal $K_v10.1$ de manera dependiente de voltaje

Se evaluó el efecto del 2OHOA sobre los canales de potasio $K_v10.1$ mediante la técnica de fijación de voltaje (patch clamp) en la configuración de célula completa. Se eligió la concentración de 200 μ M de 2OHOA para los registros electrofisiológicos pues es la que se emplea comunmente para los estudios *in vitro*.

Las corrientes del canal $K_v10.1$ fueron obtenidas con pulsos despolarizantes desde -80 mV a +90 mV (en incrementos de 10 mV) con una duración de 500 ms, seguidas de un pulso a -50 mV, partiendo de un potencial de reposo de 100 mV. El 2OHOA incrementó la amplitud de corriente en todo el rango de voltaje, pero con una clara dependencia de voltaje, mostrando un efecto mayor en los voltajes cercanos al umbral de activación ($n = 13$). También se determinaron las curvas conductancia-voltaje (G-V) de células sin tratar (control) y células tratadas (2OHOA). Se observó un desplazamiento de la curva G-V hacia potenciales más negativos tras la aplicación de 200 μ M de 2OHOA, lo que sugiere que los canales $K_v10.1$ son más propensos a activarse. Los parámetros de activación en células control y con 2OHOA fueron $V_{1/2} = 5.9 \pm 0.9$ mV, $k = 21.6 \pm 0.8$ y $V_{1/2} = -6.2 \pm 1.1$ mV, $k = 23.6 \pm 1.0$, respectivamente ($n = 13$). Se analizó la cinética de activación de los canales $K_v10.1$ y se encontró que el 2OHOA aceleró de manera significativa la velocidad de activación en el rango de -20 mV a 60 mV. Finalmente, evaluamos si el efecto Cole-More es afectado por el 2OHO, dicho fenómeno es característico en los canales $K_v10.1$ y refleja una disminución en la velocidad de activación cuando se parte de potenciales de mantenimiento muy negativos. Este efecto lo evaluamos aplicando prepulsos hiperpolarizantes que iban desde -130 mV a -70 mV (con incrementos de 10 mV)

seguidos por un pulso despolarizante a +60 mV para abrir los canales. En condiciones control, las corrientes $K_v10.1$ mostraron su comportamiento característico, activándose más lentamente conforme el prepulso era más negativo. Sin embargo, a pesar de que el 2OHOA aceleró la activación de las corrientes $K_v10.1$, las cinéticas mantuvieron la dependencia al potencial del prepulso, es decir, el efecto Cole-More no se vio modificado.

El 2OHOA inhibió la proliferación en células que expresan el canal $K_v10.1$

Se evaluó si el 2OHOA afectaba la proliferación celular en células que expresaban el canal $K_v10.1$ mediante el ensayo de MTT. Además se utilizó astemizol, un bloqueador de poro del canal $K_v10.1$ que ha mostrado disminuir la proliferación debido a su efecto en el canal. Células HEK-293 transfectadas con el canal $K_v10.1$ fueron incubadas con 2OHOA, astemizol y una combinación de ambos (2OHOA + astemizol) por 24 h, 48 h o 72 h. Después de 72 h se observó una disminución significativa en aquellas células que fueron incubadas con 200 μM de 2OHOA (27.7%) y 5 μM de astemizol (43.2%). Interesantemente, la combinación de ambas condiciones redujo la proliferación de manera significativa a las 24 h (22%), 48 h (41.2%) y 72 h (54.3%). Además a las 24 h y 48 h, la combinación de tratamiento indujo una mayor inhibición en la proliferación que la aplicación independiente de cada fármaco, indicando un efecto sinérgico. Adicionalmente, se evaluó el efecto del 2OHOA en la proliferación de células HEK-293 que expresaban una mutante no conductiva del canal $K_v10.1$ -F456A. Se ha reportado que este canal mutante es capaz de inducir proliferación a pesar de su inhabilidad para conducir iones. Después de 72 h de incubación con 2OHOA, se observó una reducción en la proliferación del 26%, similar a lo observado en células HEK-293 que expresaban el canal $K_v10.1$ tipo silvestre. Además, en células HEK-293 no transfectadas, el 2OHOA no inhibió la proliferación celular. Estos resultados sugieren que el 2OHOA disminuye la proliferación celular a través de una función no conductiva de los canales $K_v10.1$.

Finalmente, se determinó los efectos del 2OHOA y el astemizol en la proliferación de células MCF-7, una línea celular de cáncer de mama, que endógenamente expresa el canal $K_v10.1$. Las células MCF-7 fueron incubadas con distintas concentraciones de 2OHOA (12.5, 25, 50, 100, 200, 400 y 1000 μM), 5 μM de astemizol y una combinación

de 200 μM de 2OHOA y 5 μM de astemizol por 24 h, 48 h y 72 h. La proliferación de las células MCF-7 se vio disminuida en concentraciones elevadas de 2OHOA ($>400 \mu\text{M}$). Astemizol disminuyó la proliferación de las células MCF-7 a 48 h (19.4%) y 72 h (60.9%) de manera similar a reportes previos. Al igual que con las células HEK-293, la combinación de 2OHOA y astemizol tuvieron un efecto sinérgico en la inhibición de la proliferación de las células MCF-7. Bajo esta condición (2OHOA + astemizol) la proliferación se redujo en 25.8% (24 h), 41.7 % (48 h) y en 71.9% (72 h).

Discusión

El ácido 2-hidroxioléico (2OHOA) es un ácido graso sintético con propiedades antitumorales. A diferencia de otros fármacos antitumorales, el 2OHOA tiene como blanco terapéutico a la membrana plasmática, alterando su estructura y modificando el funcionamiento de proteínas de membrana y vías de señalización. En este estudio encontramos que el 2OHOA disminuye la proliferación al modular a los canales Kv10.1, los cuales representan un nuevo mecanismo de acción de este fármaco.

El 2OHOA es un fármaco que fue diseñado para tratar distintas enfermedades modulando la composición lipídica de la membrana y su estructura, a este nuevo acercamiento terapéutico se le ha denominado Terapia Lipídica de la Membrana. Los dos principales mecanismos de acción que se han descrito son: 1) una interacción directa con la membrana y 2) cambios en la composición de la membrana, por ejemplo, regulando la sintasa de la esfingomielina. Los efectos inducidos por el 2OHOA pueden afectar el funcionamiento de proteínas susceptibles a la modulación por lípidos, como es el caso del Kv10.1, un canal iónico de potasio que ha mostrado ser regulado por distintos lípidos, de igual manera hay evidencia que cuando hay una perturbación en la membrana plasmática, la densidad de corriente se ve afectada. Aquí encontramos que la aplicación de 2OHOA incrementa la amplitud de la corriente del canal Kv10.1, posiblemente a través de un efecto mediado por la membrana.

Varios estudios han mostrado que el bloqueo del canal Kv10.1 disminuye la proliferación, lo que refleja la importancia de la conducción iónica del canal en este proceso. Sin

embargo, las mutantes no conductivas del canal Kv10.1 también han mostrado promover la proliferación, un proceso que se atribuye a cambios dependientes de voltaje en la conformación de la proteína, de manera independiente de la función iónica. En este trabajo, astemizol, un bloqueador de poro del canal Kv10.1, disminuyó la proliferación de células HEK-293 (transfectadas con Kv10.1) y de células MCF-7, lo cual concuerda con reportes previos. Contrariamente al astemizol, 2OHOA no bloquea la conducción iónica a través de los canales Kv10.1, sino que induce cambios en su mecanismo de compuerta; pues la dependencia de voltaje se desplaza hacia potenciales negativos y las cinéticas de activación se aceleran. Estos efectos del 2OHOA sobre los canales Kv10.1 inducen una disminución en la proliferación de células que expresan el canal Kv10.1, mientras que células que no lo expresan no fueron afectadas por el 2OHOA (células HEK-293 no transfectadas). Interesantemente, el 2OHOA también inhibió la proliferación en células HEK-293 que expresaban la mutante no conductiva del canal Kv10.1-F456A, indicando que este fármaco interfiere con un mecanismo no conductivo del canal Kv10.1 involucrado en la proliferación.

Notablemente, el 2OHOA y el astemizol inhibieron la proliferación de manera sinérgica en células que expresaban el canal Kv10.1, sugiriendo que hacer blanco sobre las funciones conductivas y no conductivas del canal Kv10.1 representa una estrategia antiproliferativa más eficiente.

Conclusión

Nuestros datos sugieren que el 2OHOA disminuye la proliferación al modular a los canales Kv10.1. Aunado a esto, el 2OHOA puede actuar de manera sinérgica con fármacos que bloquean la corriente iónica a través de los canales de potasio Kv10.1 para reducir la proliferación celular de una manera más efectiva.

Bibliografía representativa

F. Barceló, J. Prades, S.S. Funari, et al., The hypotensive drug 2-hydroxyoleic acid modifies the structural properties of model membranes, *Mol. Membr. Biol.* 21 (2004) 261-268.

V. Lladó, D.J. López, M. Ibarguren, et al., Regulation of the cancer cell membrane lipid composition by NaCH₃Oleate: effects on cell signaling and therapeutical relevance in glioma, *Biochim. Biophys. Acta.* 1838 (2014) 1619-1627.

J. Martínez, O. Vögler, J. Casas, et al., Membrane structure modulation, protein kinase C alpha activation, and anticancer activity of minerval, *Mol. Pharmacol.* 67 (2005) 531-540.

H. Ouadid-Ahidouch, A. Ahidouch, L.A. Pardo, Kv10.1 K(+) channel: from physiology to cancer, *Pflugers Arch.* 468 (2016) 751-762.

D. Urrego, A.P. Tomczak, F. Zahed, et al., Potassium channels in cell cycle and cell proliferation. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 369 (2014) e20130094.

B. Hemmerlein, R.M. Weseloh, F. Mello de Queiroz, et al., Overexpression of Eag1 potassium channels in clinical tumours. *Mol. Cancer.* 5 (2006) e41.