

**UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN**



**CAPTACIÓN Y ACCIÓN INTRACELULAR DE VITAMINA C EN NEURONAS  
Y LÍNEAS CELULARES DE NEUROBLASTOMAS HUMANOS**

**Tesis de Doctorado presentada a la Escuela de Graduados de la  
Universidad de Concepción como parte de los requisitos para optar al  
grado de Doctor en Ciencias Biológicas, área Biología Celular y Molecular**

**Por**

**Allisson Patsy Astuya Villalón**

**2006**

## RESUMEN

La vitamina C se encuentra en altas concentraciones en el cerebro y participa en la biosíntesis y modulación de neurotransmisores y en la prevención del daño oxidativo. Ha sido postulado que vitamina C inhibiría alguno de los mecanismos asociados a la inducción de apoptosis, específicamente, se ha propuesto que vitamina C podría frenar la traslocación de factores nucleares como NF $\kappa$ B. En tumores periféricos y cerebrales se postuló que las células neoplásicas acumulan altas concentraciones de vitamina C, sin embargo, no existen estudios detallados sobre la captación de esta vitamina en los diferentes tumores cerebrales. La función intracelular de vitamina C en tumores aún es materia de especulación, sin embargo, se ha propuesto que otorgaría resistencia a terapias citostáticas como quimioterapia y radioterapia, posiblemente cumpliendo funciones anti-apoptóticas. Estudios cinéticos han demostrado que vitamina C puede ser incorporada a las células utilizando transportadores de glucosa (GLUTs), capaces de transportar la forma oxidada de la vitamina C, el ácido dehidroascórbico (DHA) o además, utilizando cotransportadores de sodio y vitamina C reducida, el ácido ascórbico (SVCT1 y SVCT2). En este contexto se ha propuesto que algunos tumores incorporan preferentemente la forma oxidada de la vitamina C, el ácido dehidroascórbico, a través de GLUT1. En esta tesis hemos propuesto como hipótesis que la forma oxidada de la vitamina C, generada extracelularmente por oxidantes, es captada por los transportadores de glucosa GLUT1, presentes en células neuronales normales y tumorales, aumentando la concentración de vitamina C

intracelular, equivalente en tiempo y espacio a la génesis de los oxidantes. Bajo estas condiciones, se generaría una respuesta inhibitoria de la traslocación de NFkB al núcleo de la célula, aún cuando la respuesta fisiopatológica esperada debería ser la activación de NFkB y la inducción de apoptosis. Hemos definido que las células neoplásicas incrementan significativamente la incorporación de 2-DOG y DHA, con respecto a las neuronas no transformadas. Adicionalmente, determinamos que las células transformadas y normales expresan el transportador de vitamina C reducida SVCT2, sin embargo, las células transformadas tienen una capacidad muy reducida para incorporar ácido ascórbico. En esta primera etapa concluimos que el valor obtenido al calcular la razón DHA/AA (captación de ambas formas de la vitamina en una misma célula) incrementa considerablemente en células tumorales, siendo este valor proporcional a la expresión de un marcador de transformación neoplásica. Evaluamos si la forma oxidada de la vitamina C, ácido deshidroascórbico, tenía un efecto protector del daño oxidativo inducido por peróxido de hidrógeno. Nuestros resultados sugieren que DHA inhibe la muerte de células HN33.11 cuando el tratamiento con DHA es paralelo al daño oxidativo o se realiza inmediatamente después de este. Evaluamos la participación del factor de transcripción NFkB. Observamos que DHA inhibe la translocación de NFkB/p65 al tratar las células con peróxido de hidrógeno.