



"El saber de mis hijos  
hará mi grandeza"

**UNIVERSIDAD DE SONORA**  
**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**  
**DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO EN ALIMENTOS**  
**Programa de Posgrado en Ciencias y Tecnología de Alimentos**

**Potencial Anticancerígeno de Compuestos Obtenidos del  
Músculo de Pulpo (*Paraoctopus limaculatus*): Aislamiento,  
Caracterización y Respuesta en Modelo Murino**

Dr. Armando Burgos Hernández  
Director de la tesis

**TESIS**

Como requisito parcial para obtener el grado de:

**DOCTOR EN CIENCIAS DE LOS ALIMENTOS**

Presenta:

**Susana Gabriela Cruz Ramírez**

Hermosillo, Sonora

Junio de 2018

## RESUMEN

El cáncer es una de las terribles enfermedades en los seres humanos y se ha incrementado con el cambio en el estilo de vida. Recientes estudios han probado que compuestos naturales de la dieta pueden modificar el proceso de carcinogénesis. Los organismos marinos representan una fuente de compuestos biológicamente activos y, hoy en día, son de interés por su potencial uso en la industria y aplicaciones biomédicas. Estudios previos muestran que el pulpo (*Paraoctopus limaculatus*) posee moléculas capaces de actuar en etapas tempranas del proceso de carcinogénesis.

Siguiendo un procedimiento de aislamiento biodirigido de un extracto hexánico obtenido de tentáculos de pulpo, se llevó a cabo una cromatografía de columna abierta evaluando la actividad antimutagénica mediante el ensayo de Ames (Maron y Ames, 1983), a cada una de las fracciones obtenidas. Además, se realizó un análisis por RP-UHPLC y caracterización por <sup>1</sup>HMRN de las fracciones más activas. Las fracciones F6 y F7 fueron capaces de revertir hasta en un 90% la mutación causada por 500 ng de aflatoxina B<sub>1</sub> (AFB<sub>1</sub>), para la cepa *Salmonella typhimurium* TA98 a concentraciones de 30 µg/mL y para TA100 en un 80% a concentraciones de 3000 µg/mL. El análisis por HPLC evidenció un significativo grado de pureza para ambas fracciones con compuestos que absorben en la región UV cercano. Finalmente, la caracterización por <sup>1</sup>HMRN reveló señales de compuestos con características de ésteres de ftalatos.

De acuerdo con los resultados obtenidos de la caracterización química total, el componente mayoritario con el potencial efecto antimutagénico fue el bis-2-etilhexilftalato (DEHP por sus siglas en Inglés). El ensayo de antimutagenicidad mostró que DEHP es capaz de inhibir la tasa de mutación inducida por AFB<sub>1</sub> en un 50 % en la cepa de *Salmonella typhimurium* TA100.

Por otro lado, se llevó a cabo el ensayo de anticarcinogénesis en ratas hembras Sprague Dawley®, utilizando el carcinógeno N-metil-N-nitrosourea (ENU). Los animales fueron separados en 6 grupos (de 6 animales cada uno) a los cuales se les sometió a los siguientes tratamientos: el grupo basal (sin ningún tratamiento), el grupo

control vehículo (administración de una solución salina), el grupo control negativo (administración de una dosis diaria por siete días (*ip*) de 100 µg/Kg de DEHP), el grupo control positivo (administración de una dosis única (*ip*) de 180 mg/Kg de peso corporal del carcinógeno ENU) y finalmente los grupos con el tratamiento de 20 y 40 µg/Kg de DEHP (administración diaria de DEHP durante la semana previa a la inducción con 180 mg/kg de ENU). Los resultados del análisis de micronúcleos en reticulocitos de sangre periférica de los animales en experimentación, evidenciaron el efecto genotóxico del ENU incluso con tratamiento de 40 µg/Kg de DEHP, observándose al día 3 diferencias estadísticas con respecto al control basal y el grupo con 20 µg/Kg. Sin embargo, el efecto quimioprotector se observó a la semana posterior de la inducción con ENU, en donde ambos tratamientos con DEHP presentaron una disminución de la frecuencia de reticulocitos con una diferencia significativa del control positivo. Lo anterior sugiere que DEHP es capaz de proteger al material genético del daño ocasionado por el inductor ENU.

La aparición de tumores se evidenció en animales inducidos y administrados de DEHP a dosis de 20 µg/Kg en la semana 16, con una incidencia del 17% que fue estadísticamente diferente al control positivo que presentó un 50 % de incidencia. El grupo inducido tratado con 40 µg/Kg de DEHP no presentó la aparición de tumores en los animales tratados. Además, no se presentaron diferencias significativas en la multiplicidad ni el tamaño de los tumores.

Finalmente, los resultados de las histopatologías revelaron que los tumores inducidos en ratas del grupo tratado con 20 µg/Kg de DEHP y el grupo de control positivo (180 mg/Kg ENU) poseen características de carcinomas malignos epitelial en glándulas mamarias de ratas Sprague Dawley®.