



PRODUCCIÓN DE BIKAVERINA AISLADA DE *Gibberella fujikuroi* Y SU APLICACIÓN BIOLÓGICA

Gabriela Hinojosa Ventura, Ma. del Carmen Chávez Parga, Ana María Puebla Pérez y Jorge Iván Delgado Saucedo, Universidad de Guadalajara (Departamento de Ingeniería Química), Guadalajara Jalisco, 44430, ybag402_7@hotmail.com.

Palabras clave: bikaverina, fermentación y actividad antitumoral.

Introducción. El cáncer, es la principal causa de defunciones a nivel mundial y se prevé que los casos seguirán aumentando⁽¹⁾. Los tratamientos terapéuticos que actualmente se utilizan en el cáncer, tienen la desventaja de que no sólo dañan las células cancerígenas sino también las células sanas, lo cual, conlleva a una serie de efectos secundarios. Se ha encontrado que la bikaverina tiene propiedades biológicas, entre las cuales, su actividad antibiótica específicamente contra *Leishmania brasiliensis*^(2,3), también como agente antitumoral contra diferentes poblaciones de células tumorales⁽⁴⁾. En la búsqueda de tratamientos más efectivos y menos tóxicos, la bikaverina podría ser un fármaco anticancerígeno de origen natural, para el tratamiento de este padecimiento.

El objetivo del trabajo en una etapa preliminar es producir bikaverina a partir de la cepa *G. fujikuroi* a nivel biorreactor de tanque agitado (analizar el efecto de la velocidad de agitación y aireación sobre la producción de bikaverina) posteriormente evaluar los efectos: citotóxico en cultivo celular y anticancerígeno en modelo murino en linfoma L5178Y.

Metodología. Se utilizó la cepa CDBB H-984 del hongo *G. fujikuroi* (Colección de Cepas del Departamento de Biotecnología y Bioingeniería, CINVESTAV-IPN, México). El hongo se siembra por estría en agar dextrosa papa (PDA), después se suspende en medio de cultivo líquido. Se propaga por un período de 40 h a 29°C con una agitación de 250 rpm. La fermentación se lleva a cabo por un período de 96 h y cada 12 h se determinó: la concentración de azúcares reductores por el método del ácido dinitrosalicílico (DNS) en un espectrofotómetro JENWAY 6320D, la concentración de nitrógeno amoniacal por la técnica de análisis colorimétrico de NH₄; la concentración de biomasa se determinó por el método del peso seco y finalmente la concentración de bikaverina por espectrofotometría. Se realizó un diseño factorial 2² con un punto central, donde las variables independientes fueron: la agitación (400, 450 y 500 rpm) y la aireación (0.1, 0.2 y 0.4 vvm) se analizaron los resultados mediante el programa estadístico STATGRAPHICS plus. Una vez concluida la producción de bikaverina, se evaluarán: la actividad citotóxica y antioxidante de bikaverina *in vitro* por la técnica MTT y DPPH respectivamente. Después se determinará el efecto anticancerígeno *in vivo* en modelo murino linfoma L5178Y mediante la medición del volumen de ascitis y por densidad celular. Además de la

medición y análisis de factores de crecimiento implicados en el desarrollo y proliferación de células cancerígenas por la técnica ELISA.

Resultados

Tabla 1. Análisis de Varianza para Bikaverina

Fuente	SC	GI	CM	Razón-F	p
A: Aireación	1959.26	1	1959.26	11.17	0.0205
B: Agitación	1203.14	1	1203.14	6.86	0.0472
AB	304.747	1	304.747	1.74	0.2446
bloques	50.9883	1	50.9883	0.29	0.6129
Error total	877.025	5	175.405		
Total (corr.)	4395.15	9			

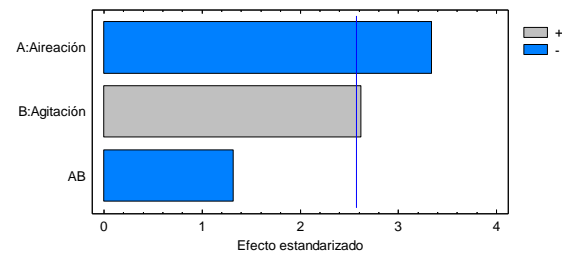


Fig. 1. Diagrama estandarizado de Pareto

Conclusiones. De acuerdo al análisis estadístico, los mejores resultados para la producción de bikaverina a nivel biorreactor fueron los siguientes: la mayor producción fue de 112.23 mg/L, se obtuvo a las condiciones de 0.1 vvm de velocidad de aireación y 500 rpm de velocidad de agitación. Se tiene como perspectiva purificar el metabolito, para posteriormente evaluar su actividad biológica.

Agradecimiento. Universidad de Guadalajara (UDG) Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (UMSNH) y al Concejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) beca número: 249582.

Bibliografía.

1. [http://www.who.int/cancer/about/facts/es/\(2015\)](http://www.who.int/cancer/about/facts/es/(2015)).
2. Balan, J.; Fuska J.; Kuhr I. y Kuhrová V. (1970). Bikaverin, an Antibiotic from *Gibberella fujikuroi*, effective against *Leishmania brasiliensis*. *Folia Microbiologica*. 15:479-484.
3. Limón M.C., Rodríguez O. R., Avalos J. (2010). Bikaverin production and application. *Appl Microbiol Biotechnol*. 87:21-29.
4. Zhan, J., Burns, A. M., Liu, M. X., Faeth, S. H., & Gunatilaka, a a L. (2007). Search for Cell Motility and Angiogenesis Inhibitors with Potential Anticancer Activity: Beauvericin and Other Constituents of Two Endophytic Strains of *Fusarium oxysporum* Search for Cell Motility and Angiogenesis Inhibitors with Potential Anticancer Act. *Society*, 227-232.