



**Universidad Autónoma Metropolitana**

**Unidad Xochimilco**

**División de Ciencias Biológicas y de la Salud**

**Departamento de Sistemas Biológicos**

**Licenciatura de Químico Farmacéutico Biólogo**

**Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía**

**“Manuel Velasco Suárez” (INNN)**

**Laboratorio de Neuroquímica**

**Título del proyecto:** Evaluación del efecto citotóxico de albendazol y melatonina sobre células C6 de glioblastoma

**Alumno:** Antonio Tarek Valerio Velázquez

**Matrícula:** 210237766

**Asesor externo:** M en C. Miguel Hernández Cerón

**Asesor Interno:** Dr. Camilo Ríos Castañeda

**Fecha de inicio:** 06/marzo/2023

**Fecha de término:** 11/septiembre/2023

**Diciembre 2023**

El presente trabajo fue realizado en el Laboratorio de Neuropsicofarmacología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, bajo la dirección del M en C Miguel Hernández Cerón.

En el Laboratorio de Neuroquímica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, bajo la dirección del Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda.

En el Laboratorio de Neuroinmunología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, con el apoyo del Dr. Benjamín Pineda Olvera.

El autor agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el financiamiento al proyecto con el número de registro A1-S-40569 de donde se desprendió este trabajo.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos a:

- A la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM).
  
- Al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) "Manuel Velasco Suárez".
  - Laboratorio de Neuropsicofarmacología.
  
  - Laboratorio de Neuroquímica.
  
  - Laboratorio de Neuroinmunología.

Agradecimientos a:

Dra. Helgi Helene Jung Cook. Laboratorio de Neuropsicofarmacología, INNN, por su apoyo y orientación.

Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda. Laboratorio de Neuroquímica, INNN. Laboratorio de Neurofarmacología Molecular, UAM, por su apoyo y orientación.

Dr. Benjamín Pineda Olvera. Laboratorio de Neuroinmunología, INNN, por su apoyo y orientación, además de proporcionar la línea celular C6.

Dra. Francisca Palomares Alonso. Laboratorio de Neuropsicofarmacología, INNN, por su apoyo y orientación.

## CONTENIDO

### 1. Antecedentes

- 1.1 Cáncer
- 1.2. Glioblastoma
- 1.3. Albendazol
- 1.4. Melatonina

### 2. Metodología

- 2.1 Reactivos.
- 2.2. Línea celular
- 2.3. Cultivo celular
- 2.4. Tratamientos

### 3. Objetivos

General

Específicos

### 4. Resultados y discusión

- 4.1 Determinación del efecto citotóxico de ALB en células C6
  - 4.1.1 Determinación de la  $CI_{50}$  de ALB en células C6
- 4.2 Determinación del efecto citotóxico de MLT en células C6.
  - 4.2.1 Determinación de la  $CI_{50}$  de MLT en células C6.

### 5. Conclusión

### 6. Bibliografía.

## 1. Antecedentes

### 1.1 Cáncer

El cáncer se describe como el crecimiento incontrolado de células en el cuerpo, lo cual puede expandirse provocando metástasis. El cáncer se puede clasificar como benigno y maligno de acuerdo a lo siguiente:

Benigno: conjunto de células cancerosas con una constante de crecimiento baja, sin capacidad invasiva (metástasis) y de baja posibilidad de reaparición. Maligno: células cancerosas que presentan una constante de crecimiento alta, pueden invadir otras áreas del organismo al ser propagadas y en general reaparecen si no son tratados correctamente.

De acuerdo a la organización Mundial de la Salud (OMS) ha reportado que el cáncer es la segunda causa de morbilidad a nivel mundial, ya que se presentaron aproximadamente 10 millones de muertes en 2018, siendo algunos de los factores de riesgo el tabaquismo, alcoholismo; hipoxia, inactividad física; sobrepeso y obesidad (GBD 2015 Risk Factors Collaborators, 2016; WHO, 2023).

### 1. 2. Glioblastoma

El glioblastoma (GB) es el tumor primario más común en cerebro, el cual se define como un astrocitoma heterogéneo que surge de las células gliales (oligodendrocito, microglia, epidenmocito y astrocito). Dentro de la clasificación de los tumores cerebrales, el GB esta clasificado como un astrocitoma grado 4, debido a que es difuso y presenta un alto porcentaje de crecimiento (Figura 1) (Sasmita y cols., 2018; Martin y cols., 2013).

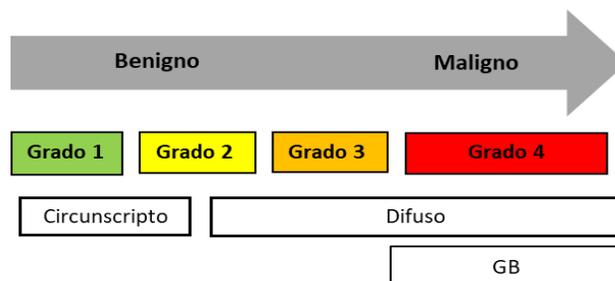


Figura 1. Tipos de cáncer en cerebro.

El tratamiento estándar actual de GB consiste en la resección del tumor mediante cirugía seguido de radioterapia en combinación con quimioterapia (temozolomida (TMZ) fármaco de primera elección) (Figura 2), sin embargo, a pesar de este tratamiento, así como de las opciones en recurrencia (Bevacizumab, Irinotecan, etc), la supervivencia de los pacientes es de

aproximadamente 15 meses y solo el 10% llega a vivir hasta 5 años (IMSS, 2013; Castañeda y cols., 2015).

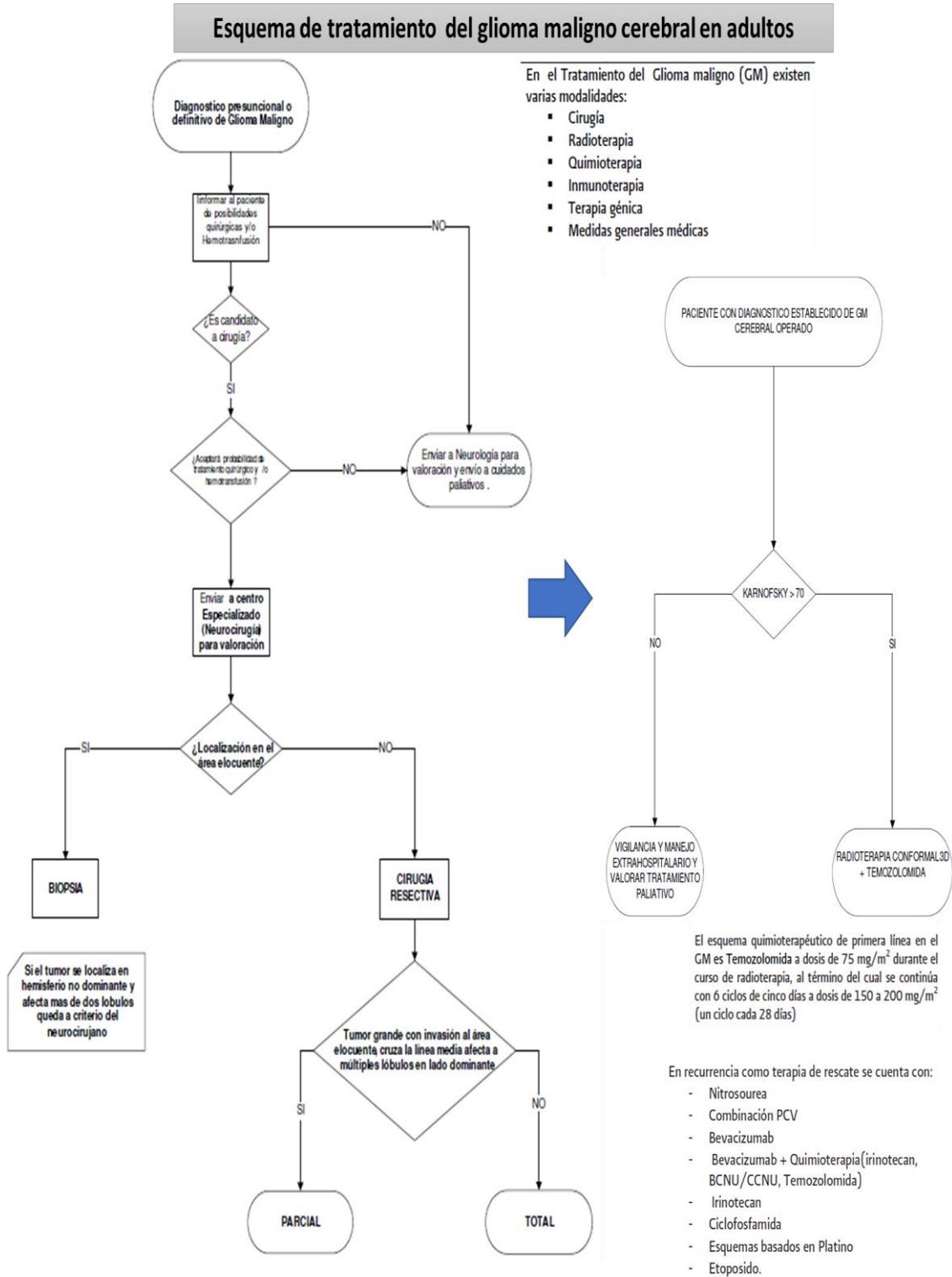


Figura 2. Tratamientos para cáncer en cerebro

Debido a que la terapia actual de GB no ha logrado aumentar el pronóstico de supervivencia de los pacientes, es necesario seguir profundizando en las nuevas alternativas propuestas, por lo que en este trabajo al identificar dos moléculas (Albendazol (ALB) y melatonina (MLT)) las cuales han demostrado tener actividad contra células de cáncer solas y en combinación, nos planteamos como objetivo general, evaluar el efecto citotóxico individual de ALB y MLT sobre células C6 de glioma. Además, como uno de los objetivos específicos primordiales, el de implementar la metodología de evaluación de fármacos en modelos *in vitro* de cáncer en el laboratorio, con lo cual posteriormente se continuaría con la evaluación de los mecanismos de acción *in vitro* presentes cuando se combina ALB con MLT. A continuación, se presentan algunas características de cada uno de los fármacos.

### 1. 3. Albendazol

El ALB es un benzimidazol que ha sido utilizado como tratamiento antihelmíntico y para neurocisticercosis (Marriner y cols., 1986; Escobedo y cols., 1987). Al administrar ALB vía oral, se metaboliza a su principal metabolito activo, el sulfoxido de albendazol (ALBSO) (Figura 3) (Sotelo y Jung 1998), el cual se ha descrito, cruza la barrera hematoencefálica (BHE), por difusión pasiva (González-Hernández y cols., 2012).

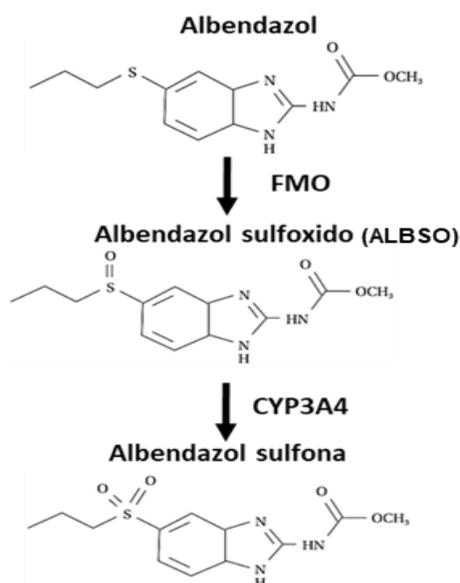


Figura 3. Metabolismo de ALB.

En el caso de los efectos citotóxicos de ALB y ALBSO, estos han sido evidenciados en diferentes modelos de cáncer tanto de manera individual como en combinación, incluidos el cáncer de mama, el cáncer de pulmón, el cáncer de ovario, el cáncer gastrointestinal, la

leucemia y el GB. Respecto a los mecanismos de acción propuestos, se relaciona con unión a monómeros de tubulina, posterior inhibición de microtúbulos con bloqueo del huso mitótico y apoptosis, así como, inhibición inducción de estrés oxidativo que promueve la fragmentación del ADN (Aguayo-Ortiz y cols., 2013; Castro y cols., 2016; Morris y cols., 2001; Pourgholami y cols., 2005; Pourgholami y cols., 2010; Bai y cols., 2011; Hernández-Cerón y cols., 2023).

#### 1. 4. Melatonina

La MLT es una hormona endógena sintetizada en la glándula pineal (pinealocitos) a partir de triptófano (Figura 4), la cual tiene propiedades antioxidantes y regula numerosos procesos circadianos y fisiológicos en los seres humanos, como el ciclo de sueño-vigilia, y la función endocrina, entre otros (Macchi y cols., 2004; Pandi-Perumal y cols., 2006).

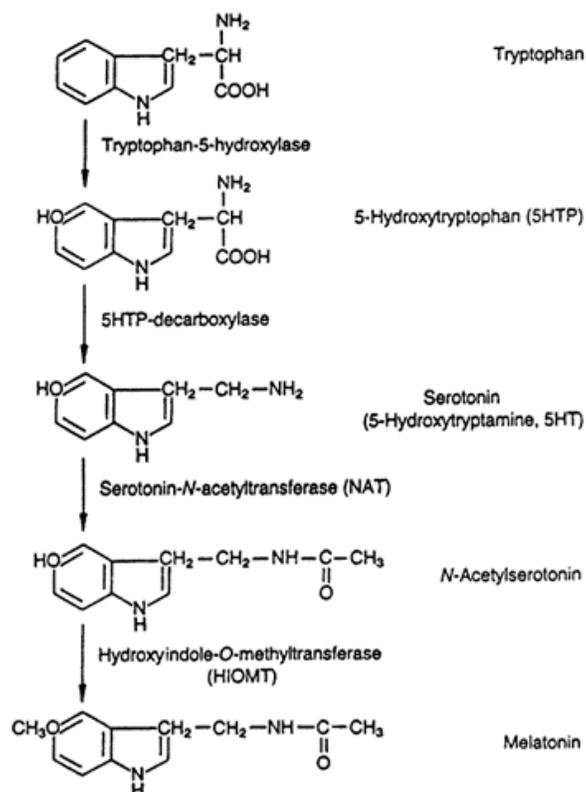


Figura 4. Síntesis de MLT.

El efecto de MLT solo y en combinación también se ha documentado en varios tipos de tumores como el de ovario, gástrico, colon, mama y GB (Vijayalaxmi y cols., 2002; Wang y cols., 2012; LissoniP y cols., 1996; Hernández-Cerón y cols., 2023). Con respecto al

mecanismo de acción de MLT, se ha propuesto que está relacionados con sus propiedades antioxidantes (captación de radical hidroxilo, especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno) con lo cual podría inactivarse vías de señalización de supervivencia de las células (Reiter y Benitez, 2009; Sarti y cols., 2013; Tarocco y cols., 2019; Pizzorno, 2014; Cipolla-Neto y Amaral, 2018; Talib y cols., 2021; Martín y cols., 2006).

## **2. Metodología**

### **2.1 Reactivos.**

Todos los reactivos fueron proporcionados en el Laboratorio de Neuropsicofarmacología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN). El medio de cultivo Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) (D1152); la solución de antibiótico antifúngico (10,000 unidades de penicilina, 10 mg de estreptomycin y 25 µg de anfotericina B, por ml), (A5955); la solución de tripsina 10X (059427C); los reactivos ALB (A4673), SOALB (19953), MLT (M5250), azul de tripano (T8154), y el bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difeniltetrazol (MTT) (M2128) fueron de la marca Sigma-Aldrich. TMZ fue de Supelco (PHR1437). El suero fetal bovino fue de Biowest (S1650). El dimetilsulfóxido (DMSO) (102952) y el etanol (107017) fueron de Merck.

### **2.2. Línea celular**

La línea celular de glioma de rata C6 fue proporcionada por el Dr. Benjamín Pineda del laboratorio de Neuroinmunología del INNN.

### **2.3. Cultivo celular**

Las células se cultivaron en DMEM al cual se le adicionó suero fetal bovino al 10% y antibiótico y antifúngico al 1%. Las células se mantuvieron en una incubadora (Panasonic KM-CC17RU1A) a 37 °C con atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5%, hasta que alcanzaron una confluencia entre el 80 y 90%. En campana de flujo laminar (Biosafety cabinet BSC-1100IIA2-X) las células confluentes se lavaron con solución salina y se les agregó 200 µl de solución de tripsina 1X para despegarlas y después contarlas en una cámara de Neubauer. Después del conteo en una placa de 96 pozos se sembraron 5000 células por pozo con 100 µl de DMEM y se mantuvieron a 5% de concentración de CO<sub>2</sub> y a 37 °C de temperatura en incubadora durante 24 horas.

### **2.4. Tratamientos**

Se prepararon soluciones concentradas de ALB y TMZ en DMSO. Además, se preparó una solución concentrada de MLT en etanol. De estas soluciones se realizaron diluciones sucesivas en DMEM. Para ALB se prepararon soluciones en un rango de concentración de 0.1 a 3.2 µM y para MLT en un rango de concentración de 0.41 a 4.81 mM. Además, también se prepararon soluciones en DMEM de DMSO y etanol como controles negativos de vehículo las cuales no superaron el 0.5% y 3% respectivamente. Así mismo, se preparó

una solución de TMZ a una concentración de 100  $\mu$ M como control positivo. Las células previamente sembradas en las placas de 96 pozos, se les sustituyó por DMEM con el fármaco de prueba a las concentraciones antes mencionadas. Los tratamientos se dejaron a 5% de concentración de CO<sub>2</sub> y a 37 °C de temperatura en incubadora durante 72 horas.

Transcurrido el tiempo de tratamiento, las placas con las células tratadas se observaron en el microscopio para confirmar el efecto de los fármacos y posteriormente se procedió a determinar la viabilidad celular mediante la técnica de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT). Para lo cual a las células se les retiró el medio de cultivo con fármaco y se les adicionó 100  $\mu$ L de DMEM, posteriormente se adicionaron 10  $\mu$ L de una solución de MTT AL 0.5%. La absorbancia se obtuvo en un lector de placas a una longitud de onda de 560 nm. Con los datos de viabilidad se determinaron los porcentajes de mortalidad de los tratamientos y el control de TMZ. Posteriormente se calculó la CI<sub>50</sub> de ALB y MLT utilizando el análisis de regresión no lineal Probit y el programa estadístico SPSS.

### **3. Objetivos**

#### **General**

Evaluar el efecto citotóxico de albendazol y melatonina sobre células C6 de glioblastoma.

#### **Específicos**

a.- Implementada la metodología de evaluación de fármacos en modelos *in vitro* de cáncer en el laboratorio de Neuropsicofarmacología.

b.-Determinar el efecto citotóxico de ALB en células C6 por la técnica de MTT

c.-Determinar el efecto citotóxico de MLT en células C6 por la técnica de MTT

d.- Establecer la gráfica dosis respuesta y la  $CI_{50}$  de ALB.

e.- Establecer la gráfica dosis respuesta y la  $CI_{50}$  de MLT.

#### 4. Resultados y discusión

##### 4.1 Determinación del efecto citotóxico de ALB en células C6

Ambos fármacos exhibieron actividad citotóxica. El ALB fue más eficaz, mientras la MLT la más potente.

En la Figura 5, se puede observar un efecto dependiente de la concentración de ALB, con una mortalidad máxima aproximada al 60%. En el caso de los resultados con TMZ 100  $\mu\text{M}$ , el fármaco utilizado como primera opción en el tratamiento de GB, la mortalidad fue de aproximadamente 30 %, menor que la mortalidad alcanzada con las concentraciones de ALB 1  $\mu\text{M}$  y 3.2  $\mu\text{M}$ .

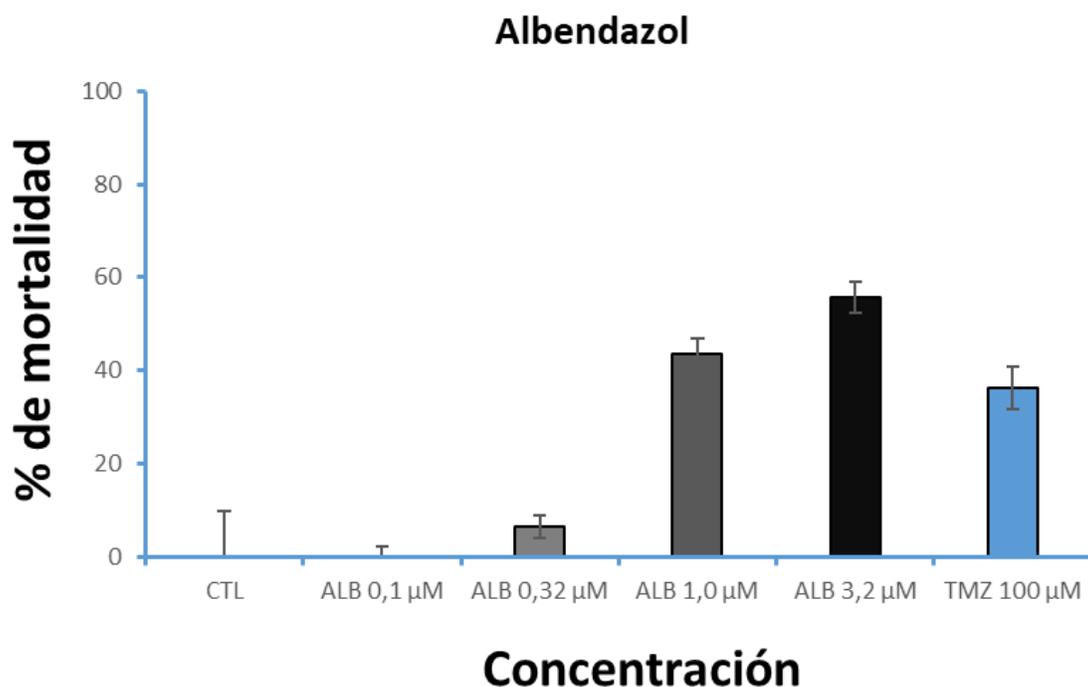


Figura 5. Efecto concentración dependiente de ALB. Efecto de ALB sobre la mortalidad celular a las 72 horas, evaluado por ensayo MTT. Cada barra representa la media  $\pm$  DE de tres experimentos independientes, cada uno con seis repeticiones.

#### 4.1.1 Determinación de la $CI_{50}$ de ALB en células C6

Los resultados de análisis Probit para ALB se presentan en la Tabla 1. Se puede observar que el valor Probit 50 y que representa la  $CI_{50}$  fue de 2.5  $\mu$ M.

Tabla 1. Análisis Probit con el tratamiento de ALB.

Confidence Limits				
	Probability	95% Confidence Limits for GRU2		
		Estimate	Lower Bound	Upper Bound
PROBIT <sup>a</sup>	0.01	-2.992	-4.757	-1.962
	0.02	-2.339	-3.867	-1.442
	0.03	-1.925	-3.304	-1.110
	0.04	-1.613	-2.882	-.860
	0.05	-1.360	-2.539	-.656
	0.06	-1.144	-2.247	-.481
	0.07	-.955	-1.993	-.328
	0.08	-.786	-1.765	-.190
	0.09	-.632	-1.558	-.064
	0.1	-.490	-1.369	.053
	0.15	.097	-.592	.544
	0.2	.563	.011	.948
	0.25	.964	.511	1.312
	0.3	1.323	.937	1.662
	0.35	1.656	1.307	2.012
	0.4	1.972	1.633	2.368
	0.45	2.278	1.928	2.733
	0.5	2.579	2.204	3.107
	0.55	2.879	2.469	3.492
	0.6	3.185	2.730	3.891
0.65	3.501	2.995	4.308	
0.7	3.834	3.271	4.752	
0.75	4.194	3.564	5.235	
0.8	4.594	3.888	5.775	
0.85	5.060	4.264	6.407	
0.9	5.647	4.734	7.205	
0.91	5.789	4.847	7.398	
0.92	5.943	4.970	7.607	
0.93	6.112	5.104	7.838	
0.94	6.301	5.255	8.096	
0.95	6.517	5.426	8.391	
0.96	6.770	5.628	8.737	
0.97	7.082	5.875	9.162	
0.98	7.496	6.203	9.728	
0.99	8.149	6.720	10.621	

#### 4.2 Determinación del efecto citotóxico de MLT en células C6.

La Figura 6 muestra los resultados de la curva de concentración realizada con el tratamiento de MLT en las células de glioma. Se puede observar un efecto dependiente de la concentración, con una mortalidad máxima aproximada al 70%. La mortalidad con TMZ  $\mu\text{M}$  fue de aproximadamente 20 %, menor que la mortalidad alcanzada con las concentraciones de MLT 1, 2.3 y 4.8 mM.

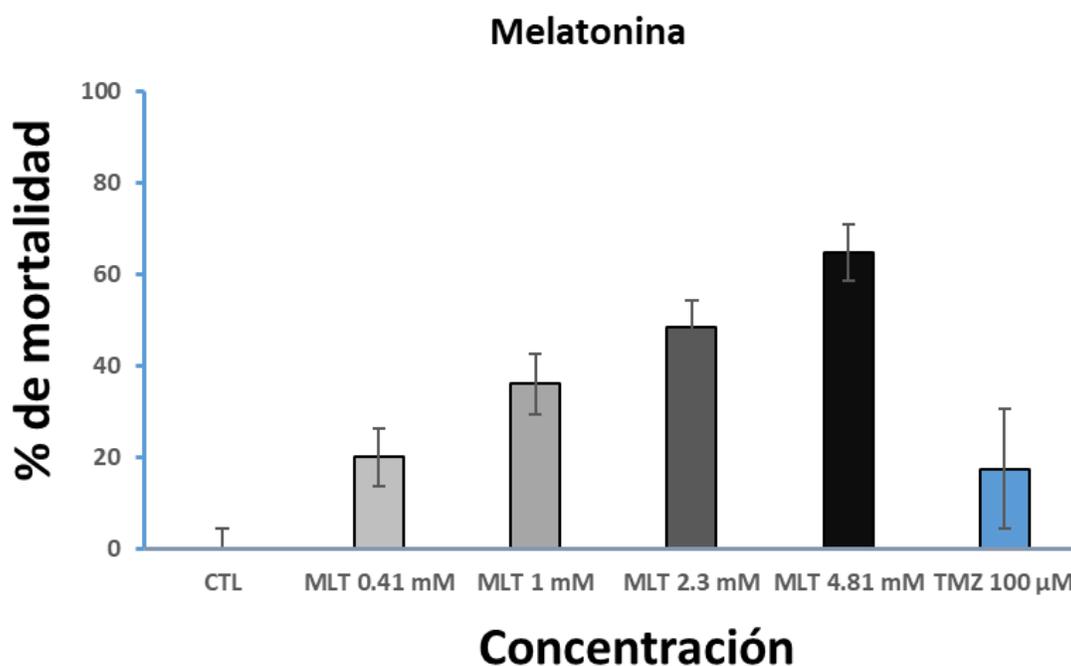


Figura 2. Efecto concentración dependiente. Efecto de MLT sobre la mortalidad celular a las 72 horas, evaluado por ensayo MTT. Cada barra representa la media  $\pm$  DE de tres experimentos independientes, cada uno con seis repeticiones.

#### 4.2.1 Determinación de la $CI_{50}$ de MLT en células C6

Los resultados de análisis Probit para MLT se presentan en la Tabla 2. Se puede observar que el valor Probit 50 y que representa la  $CI_{50}$  fue de 2.9 mM.

Tabla 1. Análisis Probit con el tratamiento de ALB.

	Probability	95% Confidence Limits for GM		
		Estimate	Lower Bound	Upper Bound
PROBIT <sup>a</sup>	0.01	12.429	10.895	14.594
	0.02	11.320	9.946	13.256
	0.03	10.616	9.344	12.408
	0.04	10.087	8.891	11.770
	0.05	9.656	8.522	11.251
	0.06	9.290	8.208	10.810
	0.07	8.969	7.933	10.423
	0.08	8.681	7.686	10.076
	0.09	8.419	7.461	9.762
	0.1	8.178	7.255	9.472
	0.15	7.181	6.397	8.274
	0.2	6.389	5.713	7.324
	0.25	5.709	5.123	6.512
	0.3	5.098	4.591	5.786
	0.35	4.533	4.093	5.117
	0.4	3.996	3.614	4.489
	0.45	3.476	3.142	3.890
	0.5	2.965	2.664	3.315
	0.55	2.454	2.165	2.760
	0.6	1.934	1.630	2.224
	0.65	1.398	1.049	1.698
	0.7	.832	.411	1.169
	0.75	.221	-.295	.617
	0.8	-.459	-1.094	.014
	0.85	-1.251	-2.035	-.679
	0.9	-2.248	-3.226	-1.543
	0.91	-2.489	-3.515	-1.751
	0.92	-2.751	-3.828	-1.977
0.93	-3.039	-4.174	-2.225	
0.94	-3.360	-4.560	-2.501	
0.95	-3.726	-5.000	-2.816	
0.96	-4.157	-5.518	-3.186	
0.97	-4.686	-6.155	-3.640	
0.98	-5.390	-7.002	-4.243	
0.99	-6.499	-8.339	-5.193	

## **5. Conclusión**

Los resultados confirman un efecto citotóxico sobre la línea C6 de glioma, el cual fue dependiente de la concentración tanto con ALB como con MLT. Debido a que se ha demostrado que las combinaciones de estas dos moléculas producen un efecto sinérgico, se plantea en el futuro evaluar los mecanismos de acción *in vitro* involucrados en la combinación ALB con MLT.

## **Bibliografía.**

Aguayo-Ortiz, R., Méndez-Lucio, O., Medina-Franco, J. L., Castillo, R., Yépez-Mulia, L., Hernández-Luis, F., and Hernández-Campos, A. (2013). Towards the identification of the binding site of benzimidazoles to  $\beta$ -tubulin of *Trichinella spiralis*: insights from computational and experimental data. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 41, 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2013.01.007>.

Bai, R. Y., Staedtke, V., Aprhys, C. M., Gallia, G. L., and Riggins, G. J. (2011). Antiparasitic mebendazole shows survival benefit in 2 preclinical models of glioblastoma multiforme. *Neuro-Oncology*, 13(9), 974–982. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor077>.

Castañeda, C. A., Casavilca, S., Orrego, E., García-Corrochano, P., Deza, P., Heinike, H., Castillo, M., Belmar-Lopez, C., & Ojeda, L. (2015). Glioblastoma: Análisis molecular y sus implicancias clínicas [Glioblastoma: Molecular analysis and its clinical implications]. *Revista peruana de medicina experimental y salud publica*, 32(2), 316–325.

Castro, L. S., Kwiecinski, M. R., Ourique, F., Parisotto, E. B., Grinevicius, V. M., Correia, J. F., Wilhelm Filho, D., and Pedrosa, R. C. (2016). Albendazole as a promising molecule for tumor control. *Redox Biology*, 10, 90–99. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.09.013>.

Cipolla-Neto, J., and Amaral, F. G. D. (2018). Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocrine Reviews*, 39(6), 990–1028. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00084>.

Escobedo, F., Penagos, P., Rodriguez, J., and Sotelo, J. (1987). Albendazole therapy for neurocysticercosis. *Archives of Internal Medicine*, 147(4), 738–741.

GBD 2015 Risk Factors Collaborators (2016). Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388(10053), 1659–1724. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8).

González-Hernández, I., Ruiz-Olmedo, M. I., Cárdenas, G., and Jung-Cook, H. (2012). A simple LC-MS/MS method to determine plasma and cerebrospinal fluid levels of

albendazole metabolites (albendazole sulfoxide and albendazole sulfone) in patients with neurocysticercosis. *Biomedical Chromatography: BMC*, 26(2), 267–272. <https://doi.org/10.1002/bmc.1659>.

Hernández-Cerón, M., Chavarria, V., Ríos, C., Pineda, B., Palomares-Alonso, F., Rojas-Tomé, I. S., & Jung-Cook, H. (2023). Melatonin in Combination with Albendazole or Albendazole Sulfoxide Produces a Synergistic Cytotoxicity against Malignant Glioma Cells through Autophagy and Apoptosis. *Brain sciences*, 13(6), 869. <https://doi.org/10.3390/brainsci13060869>.

Instituto Mexicano del Seguro Social. (2013). Guía de Práctica Clínica Tratamiento del Glioma del Glioma Cerebral de alto grado (Astrocitoma-oligodendroglioma III-IV) en el Adulto. México. <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx>.

Lissoni, P., Meregalli, S., Nosetto, L., Barni, S., Tancini, G., Fossati, V., and Maestroni, G. (1996). Increased survival time in brain glioblastomas by a radioneuroendocrine strategy with radiotherapy plus melatonin compared to radiotherapy alone. *Oncology*, 53(1), 43–46. <https://doi.org/10.1159/000227533> (a).

Lissoni, P., Paolorossi, F., Tancini, G., Ardizzioia, A., Barni, S., Brivio, F., Maestroni, G. J., and Chillelli, M. (1996). A phase II study of tamoxifen plus melatonin in metastatic solid tumour patients. *British Journal of Cancer*, 74(9), 1466–1468. <https://doi.org/10.1038/bjc.1996.566> (b).

Macchi, M. M., and Bruce, J. N. (2004). Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 25(3-4), 177–195. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2004.08.001>.

Marriner, S. E., Morris, D. L., Dickson, B., and Bogan, J. A. (1986). Pharmacokinetics of albendazole in man. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 30(6), 705–708. <https://doi.org/10.1007/BF00608219>.

Martín, V., Herrera, F., Carrera-Gonzalez, P., García-Santos, G., Antolín, I., Rodríguez-Blanco, J., and Rodríguez, C. (2006). Intracellular signaling pathways involved in the cell growth inhibition of glioma cells by melatonin. *Cancer Research*, 66(2), 1081–1088. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2354>.

Martín, V., Sanchez-Sanchez, A. M., Herrera, F., Gomez-Manzano, C., Fueyo, J., Alvarez-Vega, M. A., Antolín, I., and Rodríguez, C. (2013). Melatonin-induced methylation of the ABCG2/BCRP promoter as a novel mechanism to overcome multidrug resistance in brain tumour stem cells. *British Journal of Cancer*, 108(10), 2005–2012. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.188>.

Morris, D. L., Jourdan, J. L., and Pourgholami, M. H. (2001). Pilot study of albendazole in patients with advanced malignancy. Effect on serum tumor markers/high incidence of neutropenia. *Oncology*, 61(1), 42–46. <https://doi.org/10.1159/000055351>.

Pandi-Perumal, S. R., Srinivasan, V., Maestroni, G. J., Cardinali, D. P., Poeggeler, B., and Hardeland, R. (2006). Melatonin: Nature's most versatile biological signal?. *The FEBS Journal*, 273(13), 2813–2838. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05322.x>.

Pizzorno J. (2014). Glutathione!. *Integrative Medicine (Encinitas, Calif.)*, 13(1), 8–12.

Pourgholami, M. H., Akhter, J., Wang, L., Lu, Y., and Morris, D. L. (2005). Antitumor activity of albendazole against the human colorectal cancer cell line HT-29: in vitro and in a xenograft model of peritoneal carcinomatosis. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 55(5), 425–432. <https://doi.org/10.1007/s00280-004-0927-6>.

Pourgholami, M. H., Sz wajcer, M., Chin, M., Liauw, W., Seef, J., Galettis, P., Morris, D. L., and Links, M. (2010). Phase I clinical trial to determine maximum tolerated dose of oral albendazole in patients with advanced cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 65(3), 597–605. <https://doi.org/10.1007/s00280-009-1157-8>.

Reiter, R. J., and Benitez, K. G. (2009). Melatonin reduces neuronal loss and cytoskeletal deterioration: implications for psychiatry. *Salud Mental*. 32:3-11.

Sarti, P., Magnifico, M. C., Altieri, F., Mastronicola, D., and Arese, M. (2013). New evidence for cross talk between melatonin and mitochondria mediated by a circadian-compatible interaction with nitric oxide. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(6), 11259–11276. <https://doi.org/10.3390/ijms140611259>.

Sasmita, A. O., Wong, Y. P., & Ling, A. P. K. (2018). Biomarkers and therapeutic advances in glioblastoma multiforme. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*, 14(1), 40–51. <https://doi.org/10.1111/ajco.12756>

Talib, W. H., Alsayed, A. R., Abuawad, A., Daoud, S., and Mahmud, A. I. (2021). Melatonin in Cancer Treatment: Current Knowledge and Future Opportunities. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(9), 2506. <https://doi.org/10.3390/molecules26092506>.

Tarocco, A., Caroccia, N., Morciano, G., Wieckowski, M. R., Ancora, G., Garani, G., and Pinton, P. (2019). Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. *Cell Death & Disease*, 10(4), 317. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1556-7>.

Vijayalaxmi, Thomas, C. R., Jr, Reiter, R. J., and Herman, T. S. (2002). Melatonin: from basic research to cancer treatment clinics. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 20(10), 2575–2601. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.11.004>.

World Health Organization. Overview. [https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1). Revisada 8-junio-2023.

World Health Organization. Prevention. [https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\\_2](https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_2). Revisada 8-junio-2023.

Wang, Y. M., Jin, B. Z., Ai, F., Duan, C. H., Lu, Y. Z., Dong, T. F., & Fu, Q. L. (2012). The efficacy and safety of melatonin in concurrent chemotherapy or radiotherapy for solid tumors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 69(5), 1213–1220. <https://doi.org/10.1007/s00280-012-1828-8>.

**BITÁCORA DE SEGUIMIENTO**

**PROYECTO DE SERVICIO SOCIAL**

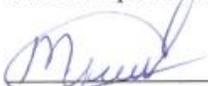
5/12/2023.

**Nombre:** Valerio Velazquez Antonio Tarek  
**Licenciatura:** Química Farmacéutica Biológica  
**Nombre del Proyecto:** EVALUACION DEL EFECTO CITOTOXICO DE ALBENDAZOL Y MELATONINA SOBRE CELULAS C6 DE GLIOBLASTOMA  
**Fecha de Inicio:** 6/3/2023  
**Fecha de Conclusión:** 11/9/2023  
**Asesor interno:** Luis Camilo Ríos Castañeda  
**Asesor interno:**  
**Asesor externo:** Miguel Hernandez Ceron

**Para responder por el o la responsable del proyecto**

Describe las actividades realizadas en los últimos tres meses: El alumno realizó una revisión y actualización de la bibliografía, analizó y trabajo los resultados experimentales, así como, realizó el informe de servicio social.

Cuál es el porcentaje de avance de su Proyecto de Servicio Social: 100%

  
Firma del responsable.

**Para responder por el asesor o asesora**

Como califica el desempeño de la alumna o del alumno:

Excelente ( ) Bueno (X) Regular ( ) Malo ( )

Tiene sugerencias para la alumna o el alumno:

  
Firma del Asesor Interno