

Estudio *in vitro* del Efecto Clastogénico del Fenoterol y la Teofilina en Linfocitos Humanos

Andrés Pareja LÓPEZ, Rodrigo Antonio Urrego ÁLVAREZ, Alejandra Giraldo LÓPEZ,
Guillermo Correa LONDOÑO & María Elena Márquez FERNÁNDEZ*

Grupo de Biotecnología Animal, Línea de Mutagénesis y Cáncer, Facultad de Ciencias Agropecuarias,
Universidad Nacional de sede, Calle 59A N° 63-020, Medellín, Colombia

RESUMEN. La maduración *in vitro* de oocitos es un paso crítico en la producción *in vitro* de embriones, razón por la que se han buscado nuevos protocolos que permitan optimizar este proceso. La teofilina y el fenoterol en oocitos desencadena una serie de procesos fundamentales para la óptima maduración citoplasmática y nuclear de los oocitos, además de ser un medicamento usado en humanos como broncodilatador, estimulante del miocardio y del sistema nervioso central. Ambos medicamentos se han perfilado como reemplazo de las gonadotropinas FSH y LH por su menor costo. El fenoterol es una droga usada para el tratamiento del asma y es un eficiente antioxidante. Sin embargo, algunos autores han reportado efectos genotóxicos y mutagénicos de la teofilina, lo cual puede perturbar cualquier proceso celular por su capacidad de afectar la expresión génica y los productos génicos. Lo anterior podría resultar contraproducente en la optimización de un protocolo de maduración *in vitro* de oocitos. Por otro lado, no se conocen reportes sobre el potencial daño genético que pueda causar el fenoterol. Por esa razón, en este estudio se evaluó el efecto citotóxico por la técnica de exclusión del colorante vital azul de tripano de la teofilina y la integridad genómica por ensayo cometa en linfocitos de sangre periférica humana, tratados con teofilina (0,02, 0,2 y 2 mM) o fenoterol (0,1, 1 y 10 mM). En el presente trabajo no se encontró efecto citotóxico ni clastogénico en linfocitos de sangre periférica a las concentraciones de teofilina evaluadas. No se encontró efecto clastogénico a las concentraciones de 0,1 y 1 mM utilizadas en los protocolos de maduración *in vitro* de oocitos, pero se encontró un fuerte efecto clastogénico a la concentración de 10 mM.

SUMMARY. "In vitro study of Clastogenicity of Theophylline and Fenoterol in Human Lymphocytes". In vitro maturation of oocytes is a critical step in the *in vitro* embryo production and for this reason new protocols to optimize that process has been developed. Theophylline and fenoterol in oocytes trigger fundamental process in nuclear and cytoplasmatic maturation of oocytes. Both substances are mainly used in humans as broncodilators in obstructive airway diseases, such as bronchial asthma, and for myocardial and nervous central sistem stimulation. Both medicines has been proposed for substitution of gonadotrophins FSH and LH because their comparable action and low cost. Not obstant, some researchers have found genotoxic and mutagenic effects of theophylline, that can damage any cellular process by its capacity to affect the genic expression and their products, which could be result counterproductive in the *in vitro* maturation of oocytes protocol optimization. On the other hand, no reports have been found on the genotoxicity and mutagenicity of fenoterol; for this reason, the cytotoxicity by tripan blue exclusion of theophylline and the genomic integrity by comet assay of theophylline (0.02, 0.2 y 2 mM) and fenoterol (0.1, 1 y 10 mM) has been assessed in this study. We have not found cytotoxic and genotoxic effects of theophylline in periphery human lymphocytes. No clastogenic effects at the concentration 0.1 and 1 mM used in the *in vitro* maturation of oocytes were noted, but strong clastogenic effect at 10 mM was found.

PALABRAS CLAVE: Citotoxicidad, Clastogenicidad, Ensayo cometa, Fenoterol, Teofilina.

KEY WORDS: Cytotoxicity, Clastogenicity, Comet assay, Fenoterol, Theophylline.

* Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: memarque@unalmed.edu.co