Naturaleza y TECNOLOGÍA
Número Especial "Verano de la Investigación DCNE 2026"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

EVALUACIÓN DEL EFECTO CITOTÓXICO DEL PÉPTIDO FK13-NH_2 SOBRE LA LÍNEA CELULAR MCF-7 DE CÁNCER DE MAMA

Ximena Guadalupe Gómez Canales[a], Cinthya Sofía González Fonseca[a], Patricia Cuéllar Mata[a], Marco Antonio Barajas Mendiola[a*]

[a]Laboratorio de Inmuno-microbiología Molecular, Departamento de Biología, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato. ma.barajasmendiola@ugto.mx

Resumen

El cáncer de mama continúa siendo una de las principales causas de mortalidad por neoplasias malignas en mujeres y ha desarrollado resistencia a terapias convencionales como el tamoxifeno. En este contexto, los péptidos antimicrobianos se perfilan como alternativas terapéuticas prometedoras debido a su selectividad hacia células tumorales. La catelicidina humana LL-37 y sus derivados han mostrado efectos anticancerígenos en líneas celulares de cáncer de mama; sin embargo, la actividad del péptido FK13-NH_2, un derivado de LL-37, no ha sido evaluada en este modelo. Por ello, en el presente trabajo se analizó el efecto citotóxico de FK13-NH_2 sobre la línea celular MCF-7. Mediante ensayos de MTT, mostramos que el péptido FK13-NH_2 afectó la viabilidad de las células MCF-7 a 24 y 48 horas de exposición. Notablemente, este efecto fue dosis-dependiente. El análisis de regresión lineal determinó un IC_{50} de 8.77 µM tras 24 h de exposición, y una IC_{50} de 12.91 µM después de 48 horas de exposición. La concentración de 12.5 µM se seleccionó para los análisis de expresión génica por su proximidad al IC_{50} a 24 h (8.49 µM) y equivalencia al IC_{50} a 48 h (12.9 µM), condición que induce apoptosis sin necrosis masiva y permite evaluar cambios específicos en genes pro- y anti-apoptóticos. Mediante ensayos de RT-PCR semicuantitativa, mostramos que el péptido FK13-NH_2 indujo un incremento significativo en el nivel de expresión de *BAX* (3.04 veces) de *BCL2* (2.03 veces) con respecto al grupo sin tratamiento. Importantemente la relación de *BAX*/*BCL2* fue de 1.5, lo cual sugiere que el péptido FK13-NH_2 induce apoptosis en la línea celular MCF-7. Estos resultados sugieren, que el péptido FK13-NH_2 redujo la viabilidad de células MCF7 de manera dosis-dependiente, e indujo un aumento en la expresión de *BAX* y *BCL2*, con una relación *BAX*/*BCL2* de 1.5, lo que sugiere activación de vías pro-apoptóticas.

Palabras clave: Cáncer de mama; MCF-7; FK13-NH_2; Citotoxicidad; Apoptosis.

Naturaleza y TECNOLOGÍA

Número Especial "Verano de la Investigación DCNE 2026"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

EVALUATION OF THE CYTOTOXIC EFFECT OF THE FK13-NH_2 PEPTIDE ON MCF-7 BREAST CANCER CELLS

Abstract

Breast cancer remains a leading cause of cancer-related mortality in women and has developed resistance to conventional therapies such as tamoxifen. In this context, antimicrobial peptides emerge as promising therapeutic alternatives due to their selectivity for tumor cells. Human cathelicidin LL-37 and its derivatives have demonstrated anticancer effects in breast cancer cell lines; however, the activity of the peptide FK13-NH_2, a derivative of LL-37, has not been evaluated in this model. Hence, this study analyzed the cytotoxic effect of FK13-NH_2 on the MCF-7 cell line. Through MTT assays, we demonstrated that the FK13-NH_2 peptide affected MCF-7 cell viability after 24 and 48 hours of exposure. Notably, this effect was dose-dependent. Linear regression analysis determined an IC_{50} of 8.77 µM after 24 hours of exposure and an IC_{50} of 12.91 µM after 48 hours. The 12.5 µM concentration was selected for gene expression analyses due to its proximity to the 24-hour IC_{50} (8.49 µM) and equivalence to the 48-hour IC_{50} (12.9 µM) conditions that induce apoptosis without massive necrosis, allowing for the assessment of specific changes in pro- and anti-apoptotic genes. Through semi-quantitative RT-PCR assays, we showed that the FK13-NH_2 peptide induced a significant increase in the expression levels of *BAX* (3.04-fold) and *BCL2* (2.03-fold) compared to the untreated group. Importantly, the *BAX*/*BCL2* ratio was 1.5, suggesting that the FK13-NH_2 peptide induces apoptosis in the MCF-7 cell line. These results suggest that the FK13-NH_2 peptide reduced MCF-7 cell viability in a dose-dependent manner and induced an increase in *BAX* and *BCL2* expression, with a *BAX*/*BCL2* ratio of 1.5, suggesting the activation of pro-apoptotic pathways.

***Keywords**:* Breast cancer; MCF-7; FK13 NH_2; Cytotoxicity; Apoptosis.

Número Especial "Verano de la Investigación DCNE 2026"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

1. Introducción

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres a nivel mundial y es curable en aproximadamente el 70–80 % de las pacientes con enfermedad en etapa temprana y sin metástasis (Sung *et al*., 2021). El cáncer de mama registra una incidencia anual de 2,3 millones de casos, equivalente al 11,7 % de los diagnósticos oncológicos. Aunque su frecuencia es mayor en países desarrollados, la mortalidad predomina en regiones en desarrollo. En los últimos años, el incremento se ha observado principalmente en tumores con receptor de estrógeno positivo (ER+), mientras que los negativos han disminuido (Sung *et al*., 2021). La clasificación molecular del cáncer de mama se basa en biomarcadores clave como receptores hormonales (ER, PR, AR), receptores de factores de crecimiento (HER2, EGFR) y proteínas reguladoras de apoptosis (Bcl-2, p53), ha permitido identificar subtipos con implicaciones pronósticas y terapéuticas (Zhang *et al*., 2014; Gao & Swain, 2018). Entre ellos destacan: luminal A y B, HER2 positivo y triple negativo, cada uno con características biológicas y respuestas diferenciales al tratamiento (Perou *et al*., 2000). La terapia hormonal constituye una estrategia ampliamente utilizada en tumores con receptores de estrógeno positivos, mediante fármacos como tamoxifeno, inhibidores de aromatasa y fulvestrant (Osborne & Schiff, 2011). Sin embargo, la resistencia primaria o adquirida limita su eficacia clínica. Los mecanismos descritos incluyen la interacción del receptor de estrógeno con HER2 y EGFR, alteraciones estructurales del propio receptor y la activación de vías de señalización intracelular como PI3K/AKT y MAPK, que favorecen la proliferación tumoral (Osborne & Schiff, 2011). En este sentido, la combinación de terapias hormonales con agentes dirigidos contra receptores y vías intracelulares ha mostrado resultados prometedores, ofreciendo nuevas perspectivas para superar la resistencia y mejorar la eficacia terapéutica. (Osborne & Schiff, 2011) Importantemente, diversos estudios clínicos han demostrado que combinar la terapia hormonal con agentes dirigidos contra HER2, EGFR, PI3K o mTOR puede potenciar la eficacia terapéutica en determinados pacientes, particularmente, en aquellos cuyos tumores exhiben una elevada activación de estas vías de señalización (Osborne & Schiff, 2011). Los péptidos antimicrobianos (AMPs) son moléculas pequeñas de la inmunidad innata presentes en plantas y mamíferos,

Número Especial "Verano de la Investigación DCNE 2026"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

caracterizadas por su carga positiva y naturaleza anfipática, lo que les permite interactuar selectivamente con membranas microbianas (Lei *et al*., 2019). En los últimos años, se ha demostrado que además de su función antimicrobiana, poseen propiedades antitumorales, incluyendo la inducción de apoptosis, inhibición de la angiogénesis, alteración de membranas tumorales y modulación de la respuesta inmunitaria. Por ello, también se les denomina péptidos anticancerígenos (ACPs) (Hilchie *et al*., 2019). La selectividad de los AMPs hacia células tumorales se explica por la mayor exposición de fosfatidilserina y otros componentes con carga negativa en la superficie de estas células, lo que favorece la unión de péptidos catiónicos (Hilchie *et al*., 2019). Este mecanismo ha posicionado a los AMPs como candidatos prometedores en el desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer. Entre los péptidos más estudiados destacan las defensinas y las catelicidinas. La catelicidina humana LL-37, codificada por el gen h*CAP*18 en el cromosoma 3, se activa tras escisión proteolítica y genera un fragmento C-terminal de 37 aminoácidos con estructura anfipática en alfa-hélice (Dürr & Ramamoorthy, 2006). LL-37 se expresa en células inmunes como los neutrófilos y participa en funciones antimicrobianas, inmunomodulatorias, reparación tisular y angiogénesis. Importante para la oncología, este péptido también ha demostrado efectos antitumorales mediante la inducción de apoptosis (Mader *et al*., 2009). La apoptosis es un proceso de muerte celular programada esencial para mantener la homeostasis tisular y eliminar células dañadas o potencialmente peligrosas (Elmore, 2007). Entre sus variantes, la apoptosis independiente de caspasas está regulada por la familia de proteínas BCL-2, que incluye efectores proapoptóticos (Bak, Bax) y antiapoptóticos (Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1, entre otros). Esta vía se activa mediante estímulos intracelulares que inducen la apertura del poro de transición mitocondrial, con pérdida del potencial transmembrana y liberación de factores como AIF y Endonucleasa G, responsables de la fragmentación del ADN y la condensación de la cromatina (Cory & Adams, 2002). La desregulación de BCL-2 favorece la evasión de la apoptosis, un rasgo distintivo del cáncer que contribuye a la progresión tumoral, la metástasis y la resistencia a quimioterapia y radioterapia (Williams & Cook, 2015).

En este contexto, los péptidos derivados de la catelicidina humana LL-37 han cobrado relevancia por sus propiedades antitumorales

Número Especial "Verano de la Investigación DCNE 2026"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

además de sus funciones antimicrobianas. Estos péptidos muestran mayor estabilidad frente a la degradación proteolítica y ejercen efectos antiproliferativos mediante mecanismos como la alteración del potencial mitocondrial, la autofagia y la apoptosis independiente de caspasas (Piktel *et al*., 2016). Ejemplos notables son FK-16 y FF/CAP-18, con potente actividad en células de cáncer de colon, y el fragmento IG-19, con capacidad inmunomodulatoria a través de la vía p44/42 MAPK y MKP-1 (Piktel *et al*., 2016). De manera importante, estudios recientes han demostrado que péptidos derivados de LL-37, como FK13, inducen apoptosis en células de adenocarcinoma de mama MCF-7, confirmando su potencial como agentes antitumorales (Sengupta *et al*., 2018). Este hallazgo respalda la propuesta de evaluar FK13 como candidato terapéutico en cáncer de mama, ya que su actividad apoptótica se relaciona con la modulación de vías mitocondriales y la regulación del balance Bax/Bcl-2 (Sengupta *et al*., 2018). Sin embargo, la propuesta de este trabajo es evaluar el péptido FK13-NH_2, una variante que incorpora una amidación en el extremo C-terminal. Esta modificación estructural no fue considerada en el estudio realizado por Sengupta y colaboradores (2018), quienes emplearon la variante no amidada (Sengupta *et al*., 2018). Importantemente se ha reportado que la amidación en los péptidos confiere mayor estabilidad frente a la degradación proteolítica y potencia su eficacia biológica (Byerly-Duke *et al*., 2026), lo que representa un enfoque novedoso para analizar su actividad apoptótica en cáncer de mama. Recientemente se ha evidenciado que fragmentos cortos derivados del péptido LL-37, como KR-20, FK-13-NH_2 y KR-12-NH_2, poseen actividad inhibitoria frente al crecimiento de diversos microorganismos patógenos (Kuroda *et al*., 2015). En este contexto, nuestro grupo de trabajo observó que el péptido FK-13-NH_2 reduce la viabilidad del aislado *Trichomonas vaginalis* GT21 y resulta inocuo en otros tipos celulares, como monocitos/macrófagos THP-1 y fibroblastos humanos (datos no publicados). No obstante, su efecto sobre células cancerosas permanece desconocido, lo que posiciona a FK-13-NH_2 como un candidato atractivo para futuras evaluaciones en terapias antitumorales. En el presente trabajo se evaluó el efecto citotóxico del péptido FK-13-NH_2 sobre la línea celular MCF-7, un modelo ampliamente utilizado de cáncer de mama luminal A. Este enfoque permite determinar si dicho péptido,

previamente caracterizado por su actividad antimicrobiana y aparente inocuidad en células no tumorales, posee también un potencial antitumoral relevante.

2. Materiales y métodos

2.1. Línea celular y mantenimiento. La línea celular de cáncer de mama MCF7 fue mantenida en medio F12-HAM suplementado con suero fetal bovino (SFB) al 10%, penicilina/estreptomicina al 1% y anfotericina b al 1% (medio completo) a 37°C en atmosfera de CO_2 al 5%. Todos los experimentos se llevaron a cabo usando células sincronizadas en medio F12-HAM sin SFB y sin antibiótico y antifúngico (medio incompleto) durante 24 horas.

2.2 Ensayo de viabilidad celular (MTT) y determinación de la concentración inhibitoria media (IC_{50}). Para evaluar el efecto del péptido FK13-NH_2 sobre la viabilidad células MCF-7 se llevó a cabo midiendo la actividad metabólica a través del ensayo colorimétrico de MTT. Brevemente, en una placa de 96 pozos se sembraron $1x10^4$ células por pozo y se incubaron en medio completo a 37°C, en atmosfera de CO_2 al 5% durante 24 horas. Después, las células se sincronizaron en medio incompleto a 37°C, en atmosfera de CO_2 al 5% durante 24 horas. Posteriormente, Se adicionó diferentes concentraciones del péptido FK13-NH_2 en (100 µM, 50 µM, 25 µM, 12.5 µM, 6.25 µM, 3.12 µM), usando como control células sin péptido. Las células se incubaron a 37°C, en atmosfera de CO_2 al 5% durante 24 horas y 48 horas. Después de la incubación con los tratamientos, se adicionó 10 µL de la solución de MTT a cada pozo se incubó a 37°C, en atmosfera de CO_2 al 5% durante 4 horas.

Finalmente, los cristales de formazán se disolvieron en 200 µL de dimetil sulfóxido (DMSO) y la lectura de las absorbancias se realizó mediante espectrofotometría a 540 nm. Estas absorbancias fueron usadas para calcular el porcentaje de viabilidad celular de acuerdo a la siguiente formula:

$$\%\ viabilidad\ celular = \left(\frac{DO\ muestra - DO\ blanco}{DO\ control\ positivo - DO\ blanco}\right) x100$$

OD muestra: absorbancia de pozos con células tratadas.
OD control positivo: absorbancia de células viables sin tratamiento (100 % de viabilidad)
OD blanco: absorbancia del medio sin células, usada para corregir el fondo.

La concentración inhibitoria media (IC_{50}) se calculó mediante análisis de regresión lineal utilizando el programa GraphPad Prism 8.

2.3 Análisis de la expresión génica por RT-PCR semicuantitativa. Para evaluar la expresión de los genes *BAX* (pro-apoptótico) y *BCL2* (anti-apoptótico) se realizó mediante PCR punto final.

Brevemente $1x10^6$ células MCF-7 fueron colocadas en placas de 6 pozos a 37°C, en atmosfera de CO_2 al 5%. Luego las células fueron estimuladas con el péptido FK13-NH_2 (12.5 µM) a 37°C, en atmosfera de CO_2 al 5% durante 24 horas. Las células fueron colectadas para aislar ARN total utilizando el sistema TRIzol®Reagent de acuerdo con las especificaciones del fabricante. El ARN total fue cuantificado por espectrofotometría y la integridad y pureza del ARN total fue evaluada en un gel de agarosa al 1%. 1 µg de ARN total se usó para sintetizar cDNA empleando el sistema SuperScrip™III First-Strand Synthesis System de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Finalmente, el cDNA de todas las muestras se ajustó a 1 µg/µL, y fue usado para realizar la PCR punto final empleando el sistema PCR SuperMix de acuerdo con las especificaciones del fabricante, las reacciones se llevaron a cabo en el termociclador MultiGene Thermal Cycler Labnet. El protocolo de amplificación consistió en una desnaturalización inicial a 90 °C durante 2 min, seguida de 35 ciclos de una desnaturalización a 90 °C durante 30 s, alineamiento de los oligos a 60 °C durante 30 s, una extensión a 72 °C durante 30 s. Se llevó a cabo una extensión final a 72 °C durante 10 min. Los oligonucleótidos, de concentración 10µM, empleados en este trabajo se muestran en la Tabla 1. El gen β-actina fue usado como control de amplificación interna (Wang *et al*, 2011). El análisis densitométrico para evaluar el nivel de expresión relativa de los genes fue realizado en el software ImageJ que se encuentra de forma gratuita.

Tabla 1. Oligonucleótidos empleados para el análisis de la expresión génica por RT-PCR semicuantitativa

Gene	Secuencia	Tm (°C)	Tamaño
β-actina For	TGCGTGACATTAAGGAGAAGC	60	183pb
β-actina Rev	CCATGCCCAGGAAGGAAG		
Bax For	GTTTCATCCAGGATCGAGCAG	60	488pb
Bax Rev	CATCTTCTTCCAGATGGTGA		
Bcl-2 For	CCTGTGGATGACTGAGTACC	60	128pb
Bcl-2 Rev	GAGACAGCCAGGAGAAATCA		

2.4 Análisis estadístico. Los datos fueron obtenidos de tres experimentos independientes, y se analizaron en el software PRISM 8.0 usando un análisis de variancia unidireccional (ANOVA unidireccional) y la prueba post hoc Tukey. Los resultados se muestran como la media ± error estándar con un nivel de significancia de $p<0.05$

3. Resultados

3.1 El péptido FK13-NH_2 es citotóxico a las células cáncer de mama luminal A MCF-7.

Con el propósito de evaluar el efecto del péptido FK13-NH_2 sobre la viabilidad en

células MCF-7, se realizaron ensayos de MTT. Concentraciones crecientes (3.12, 6.25, 12.5, 25, 50, y 100 µM) del péptido FK13-NH_2 fueron usadas durante 24 horas (Figura 1) y 48 horas (Figura 2). Los resultados muestran una reducción significativa de la viabilidad de las células MCF-7 después de 24 horas de exposición con el péptido FK13-NH_2 (Figura 1A). Además, este efecto fue dependiente de la concentración (Figura 1A). A partir de estos resultados, mediante un análisis de regresión linear, la concentración inhibitoria media máxima (IC_{50}) calculada fue de 8.771 µM (Figura 1B). Un efecto similar fue observado en células MCF-7 tratadas con el péptido FK-13-NH_2 durante 48 horas (Figura 2A), y a partir de estos resultados la concentración inhibitoria media máxima (IC_{50}) calculada fue de 12.91 µM (Figura 2B). Estos resultados sugieren que el péptido FK13-NH_2 tiene un efecto citotóxico sobre las células MCF7. Para el resto de los experimentos, se usó la concentración de 12.5 µM.

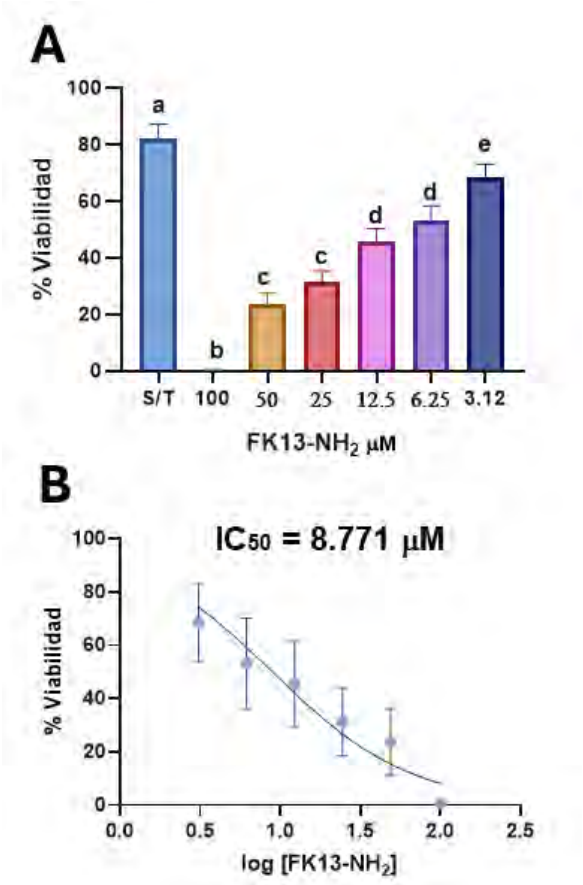


Figura 1. **Efecto del péptido FK13-NH_2 sobre la viabilidad de las células MCF-7 a las 24 horas**. **A)** $1x10^4$ células fueron tratadas con el péptido (100, 50, 2, 12.5, 6.25, y 3.12 µM) durante 24 horas. Los resultados corresponden a la media de tres ensayos independientes ± el error estándar. Letras diferentes denotan diferencias significativas entre las concentraciones ($p<0.05$). **B)** La concentración inhibitoria media máxima (IC_{50}) se calculó mediante análisis de regresión lineal IC_{50}= 8.771 µM; R^2 = 0.9850.

Número Especial "Verano de la Investigación DCNE 2026"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

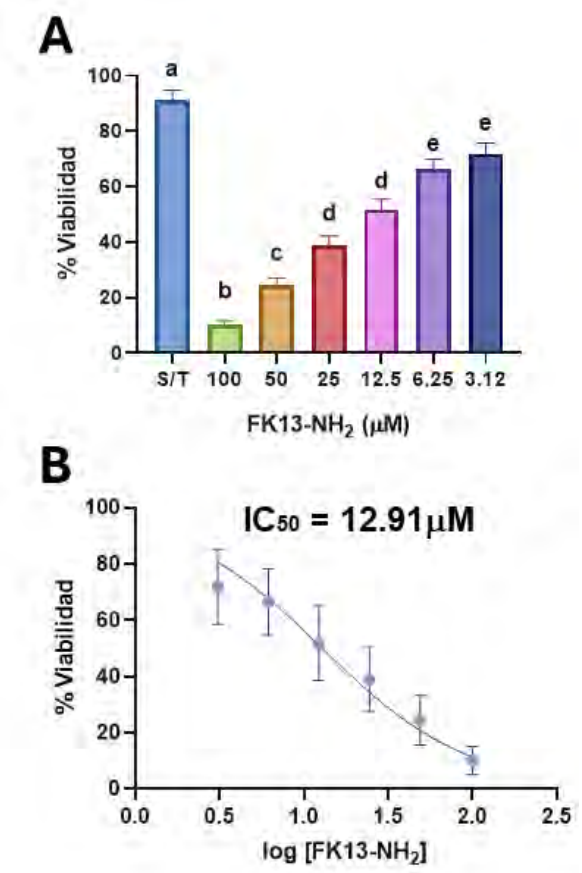


Figura 2. **Efecto del péptido FK13-NH_2 sobre la viabilidad de las células MCF-7 a las 48 horas**. **A)** $1x10^4$ células fueron tratadas con el péptido (100, 50, 2, 12.5, 6.25, y 3.12 μM) durante 48 horas. Los resultados corresponden a la media de tres ensayos independientes ± el error estándar. Letras diferentes denotan diferencias significativas entre las concentraciones ($p<0.05$). **B)** La concentración inhibitoria media máxima (IC_{50}) se calculó mediante análisis de regresión lineal IC_{50}= 12.91 μM; R^2 = 0.9811.

El péptido FK13-NH_2 induce la expresión diferencial de los genes *BAX* y *BCL2* en células MCF7. Los péptidos han cobrado relevancia en la evaluación de procesos antitumorales por su capacidad de modular las vías de muerte celular programada como la apoptosis (Wang *et al*., 2017; Sengupta et al., 2018; Hilchie *et al*., 2019). En el presente trabajo se analizó el efecto del péptido FK13-NH_2 sobre la expresión diferencial de genes clave de la apoptosis como lo son *BAX* y *BCL2* en células MCF-7 mediante PCR semicuantitativa. Los resultados muestran que el tratamiento con el péptido FK13-NH_2 modificó de manera significativa la expresión de genes relacionados con apoptosis. Se detectó un incremento significativo en la expresión de *BAX* (3.04 veces) en células tratadas respecto al control (S/Tx) (Figura 3A). Similarmente, se observó un incremento significativo en el nivel de expresión de *BCL2* (2.03 veces) (Figura 3B). El mayor incremento relativo de Bax y la relación BAX/*BCL2* de 1.5, sugieren un desplazamiento del balance hacia la activación de vías pro-apoptóticas.

Número Especial "Verano de la Investigación DCNE 2026"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

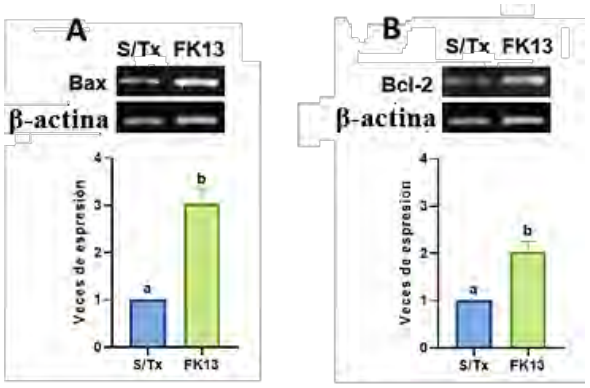


Figura 3. Expresión de los genes *BAX* y *BCL2* en células MCF-7 tratadas con el péptido FK13-NH_2. $1x10^6$ células fueron tratadas con el péptido FK13-NH_2 (12.5 µM) durante 24 horas. **A**) Análisis del nivel de expresión del *BAX* y **B)** *BCL2* mediante RT-PCR semicuantitativa. El gen β-actina fue usado como control interno de amplificación. En la parte superior se muestra las señales de amplificación en geles de agarosa al 1%, mientras que en la parte inferior se presenta el análisis densitométrico de la expresión relativa, normalizada respecto a β-actina y expresada como veces de expresión en comparación con el grupo sin tratamiento (S/Tx). Los datos son representativos de 3 experimentos independientes y se expresan como la media ± error estándar. Letras diferentes indican diferencias significativas ($p < 0.05$).

4. Discusión

Los resultados demostraron que el péptido FK13-NH_2 fue capaz de inhibir la proliferación de las células MCF-7 de forma dependiente a la concentración. En el estudio realizado por Wang y colaboradores (2017) reportaron que el péptido L-K6 posee un efecto citotóxico sobre diferentes líneas celulares, de las cuales las células MCF-7 presentaron mayor sensibilidad, de forma dependiente de la concentración y el tiempo (Wang *et al.*, 2017). Estos resultados concuerdan con los observados en este estudio. Los autores atribuyen el efecto del péptido a la interacción de este con la membrana de las células cancerosas, lo cual induce la muerte celular mediante mecanismos intracelulares (Wang *et al.*, 2017). Aunque L-K6 y FK13-NH_2 presentan diferencias estructurales, ambos resultados evidencian la capacidad de los péptidos antimicrobianos catiónicos para reducir la viabilidad de células de cáncer de mama en función de la concentración administrada.

Sin embargo, mientras que en el estudio de Wang y colaboradores (2017) el efecto incrementó conforme aumento el tiempo de exposición, en este estudio el aumento del tiempo de exposición causó una disminución en el efecto del péptido. Esta diferencia se podría explicar por la naturaleza química de cada péptido, puesto que FK13-NH_2 es un péptido corto derivado de LL-37 compuesto por 13 aminoácidos, podría presentar una mayor susceptibilidad a la degradación proteolítica en el medio de cultivo, disminuyendo su concentración efectiva con el tiempo. Hilchie y colaboradores (2019) y Lei y colaboradores (2019) mencionan que

Número Especial "Verano de la Investigación DCNE 2026"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

los péptidos antimicrobianos son susceptibles a la degradación por proteasas que se encuentran en los sistemas biológicos, reduciendo su estabilidad y por tanto su actividad biológica durante exposiciones prolongadas (Hilchie *et al*., 2019; Lei *et al*., 2019).

Los resultados obtenidos en este trabajo también encuentran sustento en estudios previos realizados con péptidos derivados de LL-37. Sengupta y colaboradores (2018) evaluaron una serie de péptidos truncados, entre ellos FK13, en células de adenocarcinoma mamario MCF-7 y observaron que estos compuestos fueron capaces de inducir apoptosis y disminuir la viabilidad celular (Sengupta *et al*., 2018). En conjunto, estos hallazgos constituyen evidencia previa de que FK13 posee propiedades pro-apoptóticas en células MCF-7 y respaldan los resultados observados en el presente estudio con FK13-NH_2.

Los resultados obtenidos mediante PCR semicuantitativa mostraron una modificación en la expresión de ambos genes tras el tratamiento con FK13-NH_2. En particular, se observó un incremento en la expresión de *BAX***,** gen con función pro-apoptótica, mientras que la expresión de *BCL2*, asociado con la supervivencia celular, también presentó cambios en comparación con el grupo sin tratamiento (Figuras 3A y 3B). Estos hallazgos sugieren que el péptido es capaz de modular la expresión de genes relacionados con la muerte celular programada, lo que podría contribuir al efecto antiproliferativo observado en las células MCF-7 (Figuras 1 y 2).

El estudio Wang y colaboradores (2017) ha demostrado que los péptidos antimicrobianos poseen la capacidad de inducir apoptosis mediante la regulación de proteínas de la familia Bcl-2, pues reportaron que el péptido L-K6 incrementó la expresión de *BAX* y favoreció la activación de la vía mitocondrial de apoptosis en células MCF-7, acompañándose de una disminución de la viabilidad celular (Wang *et al*., 2017).

En el presente estudio, aunque *BCL2* también mostró un incremento en su expresión (figura 3B), el aumento observado en *BAX* fue más pronunciado (figura 3A). Este comportamiento podría indicar que las células activan simultáneamente mecanismos de supervivencia como respuesta al estrés inducido por el tratamiento, mientras que la señal pro-apoptótica predomina (Kale *et al*., 2018). Se ha descrito que la respuesta

transcripcional de *BCL2* puede variar dependiendo del tipo celular, del agente citotóxico, de la concentración empleada y del tiempo de exposición (Singh *et al*., 2019), por lo que el incremento de ambos genes no necesariamente contradice la inducción de apoptosis. En estos casos, la relación *BAX/BCL2* constituye un indicador más representativo de la susceptibilidad celular a la muerte programada que la expresión individual de cada gen (Delbridge *et al*., 2016). En el presente trabajo, esta relación Bax/Bcl-2 fue de 1.5, lo que indica que el equilibrio molecular se desplaza hacia *BAX*, favoreciendo una respuesta pro-apoptótica y proporcionando una explicación mecanística para la disminución de la viabilidad celular observada (Figuras 1 y 2). Este patrón de regulación dual es consistente con fenómenos de respuesta adaptativa al estrés descritos en células tumorales (Bock & Tait, 2020), en los que la activación de vías de supervivencia ocurre simultáneamente con la inducción de apoptosis como parte de un equilibrio dinámico entre señales de vida y muerte. Además, estos resultados coinciden con lo reportado por Sengupta y colaboradores (2018). En este trabajo, los autores reportaron que el péptido FK13 indujo la actividad antitumoral mediante la interacción con estructuras G-cuádruplex presentes en el promotor del oncogén *c-MYC*, provocando una disminución de su transcripción y desencadenando la activación de vías apoptóticas asociadas con la regulación de BCL-2 (Sengupta *et al*., 2018). En conjunto, los resultados sugieren que el péptido FK13-NH_2 reduce la viabilidad celular y altera el balance *BAX*/*BCL2*, favoreciendo la activación de vías apoptóticas. Aunque este mecanismo requiere confirmación mediante estudios funcionales y proteicos, los hallazgos obtenidos son compatibles con la inducción de apoptosis regulada.

6. Conclusiones

El péptido FK13-NH_2 mostró un efecto citotóxico dosis-dependiente en células MCF-7 y moduló la expresión de genes asociados a apoptosis. El aumento relativo de *BAX* frente a *BCL2* sugiere un desplazamiento hacia vías pro-apoptóticas. Estos hallazgos apoyan su potencial como candidato para futuras evaluaciones en terapias contra el cáncer de mama.

Número Especial "Verano de la Investigación DCNE 2026"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

Referencias bibliográficas

Bock, F. J., & Tait, S. W. G. (2019). Mitochondria as multifaceted regulators of cell death. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *21*(2), 85–100. https://doi.org/10.1038/s41580-019-0173-8

Byerly-Duke, J., Bernhard, S. M., Ibrahim, R., Das, S., Sharma, K. K., Panda, C., Venditti, V., Che, T., & VanVeller, B. (2026). Amidine isosteric modification tunes proteolytic stability and activity. *RSC Chemical Biology*, *7*(9), 1777–1783. https://doi.org/10.1039/d6cb00138f

Cory, S., & Adams, J. M. (2002). The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nature Reviews. Cancer*, *2*(9), 647–656. https://doi.org/10.1038/nrc883

Delbridge, A. R. D., Grabow, S., Strasser, A., & Vaux, D. L. (2016). Thirty years of BCL-2: translating cell death discoveries into novel cancer therapies. *Nature Reviews Cancer*, *16*(2), 99–109. https://doi.org/10.1038/nrc.2015.17

Dürr, U. H. N., Sudheendra, U. S., & Ramamoorthy, A. (2006). LL-37, the only human member of the cathelicidin family of antimicrobial peptides. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, *1758*(9), 1408–1425. https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2006.03.030

Elmore, S. (2007). Apoptosis: a Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology*, *35*(4), 495–516. https://doi.org/10.1080/01926230701320337

Hilchie, A. L., Hoskin, D. W., & Power Coombs, M. R. (2019). Anticancer Activities of Natural and Synthetic Peptides. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 131–147. https://doi.org/10.1007/978-981-13-3588-4_9

Kale, J., Osterlund, E. J., & Andrews, D. W. (2017). BCL-2 family proteins: changing partners in the dance towards death. *Cell Death & Differentiation*, *25*(1), 65–80. https://doi.org/10.1038/cdd.2017.186

Kuroda, K., Okumura, K., Isogai, H., & Isogai, E. (2015). The Human Cathelicidin Antimicrobial Peptide LL-37 and Mimics are Potential Anticancer Drugs. *Frontiers in Oncology*, *5*. https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00144

Lei, J., Sun, L., Huang, S., Zhu, C., Li, P., He, J., Mackey, V., Coy, D., & He, Q.

(2019). The antimicrobial peptides and their potential clinical applications. *Am J Transl Res*, *11*(7), 3919–3931.

Mader, J. S., Mookherjee, N., Hancock, R. E. W., & Bleackley, R. C. (2009). The Human Host Defense Peptide LL-37 Induces Apoptosis in a Calpain- and Apoptosis-Inducing Factor–Dependent Manner Involving Bax Activity. *Molecular Cancer Research*, *7*(5), 689–702. https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-08-0274

Osborne, C. K., & Schiff, R. (2011). Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annual Review of Medicine*, *62*, 233–247. https://doi.org/10.1146/annurev-med-070909-182917

Perou, C. M., Sørlie, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., Jeffrey, S. S., Rees, C. A., Pollack, J. R., Ross, D. T., Johnsen, H., Akslen, L. A., Fluge, Ø., Pergamenschikov, A., Singh, R., Letai, A., & Sarosiek, K. (2019). Regulation of Apoptosis in Health and disease: the Balancing Act of BCL-2 Family Proteins. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *20*(3), 175–193. https://doi.org/10.1038/s41580-018-0089-8Williams, C., Zhu, S. X., Lønning, P. E., Børresen-Dale, A.-L., Brown, P. O., & Botstein, D. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, *406*(6797), 747–752. https://doi.org/10.1038/35021093

Piktel, E., Niemirowicz, K., Wnorowska, U., Wątek, M., Wollny, T., Głuszek, K., Góźdź, S., Levental, I., & Bucki, R. (2015). The Role of Cathelicidin LL-37 in Cancer Development. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. https://doi.org/10.1007/s00005-015-0359-5

Sengupta, P., Banerjee, N., Roychowdhury, T., Dutta, A., Chattopadhyay, S., & Chatterjee, S. (2018). Site-specific amino acid substitution in dodecameric peptides determines the stability and unfolding ofc-MYCquadruplex promoting apoptosis in cancer cells. *Nucleic Acids Research*, *46*(19), 9932–9950. https://doi.org/10.1093/nar/gky824

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *71*(3), 209–249. https://doi.org/https://doi.org/10.3322/caac.21660

Número Especial "Verano de la Investigación DCNE 2026"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

Wang, C., Dong, S., Zhang, L., Zhao, Y., Huang, L., Gong, X., Wang, H., & Shang, D. (2017). Cell surface binding, uptaking and anticancer activity of L-K6, a lysine/leucine-rich peptide, on human breast cancer MCF-7 cells. *Scientific Reports*, *7*(1), 8293. https://doi.org/10.1038/s41598-017-08963-2

Wang, X., Spandidos, A., Wang, H., & Seed, B. (2011). PrimerBank: a PCR primer database for quantitative gene expression analysis, 2012 update. *Nucleic Acids Research*, *40*(D1), D1144–D1149. https://doi.org/10.1093/nar/gkr1013

Williams, M. M., & Cook, R. S. (2015). Bcl-2 family proteins in breast development and cancer: could Mcl-1 targeting overcome therapeutic resistance? *Oncotarget*, *6*(6), 3519–3530. https://doi.org/10.18632/oncotarget.2792

Zhang, M. H., Man, H. T., Zhao, X. D., Dong, N., & Ma, S. L. (2014). Estrogen receptor-positive breast cancer molecular signatures and therapeutic potentials (Review). *Biomedical Reports*, *2*(1), 41–52. https://doi.org/10.3892/br.2013.187