



EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DEL COMPLEJO DE OXIDOVANADIO(IV) CON CRISINA EN DIFERENTES MODELOS

Juan José Martínez Medina,¹ Lorena Elizabeth Guevara,¹ Luciana Gissella Naso,² Evelina Gloria Ferrer,² Patricia Ana María Williams²

¹Instituto de Investigaciones en Procesos Tecnológicos Avanzados (INIPTA), Universidad Nacional del Chaco Austral, Comandante Fernández N° 755, Roque Sáenz Peña (3700), Chaco, Argentina.

²Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Bv. 120 N° 1465, La Plata (1900), Buenos Aires, Argentina.

Correo electrónico de contacto: juanjoc_mm09@yahoo.com.ar

La complejación de flavonoides como la crisina con el catión oxidovanadio(IV) permite modificar sus propiedades biológicas. En el grupo de trabajo se ha sintetizado y caracterizado el complejo $[V^{IV}O(crisina)_2] \cdot \text{etanol}$ (VO/cris, monómero en solución etanólica) el cual mostró propiedades biológicas relevantes. En ensayos sobre células tumorales en cultivo incubadas durante 24 h en presencia del complejo, la concentración que inhibe el 50% de la viabilidad celular (CI_{50}) fue 60 μM para las células derivadas de osteosarcoma de rata UMR106 y 16 μM para las células de osteosarcoma humano MG-63 [1]. En ensayos de 48 h de exposición, sobre las líneas celulares derivadas de cáncer de mama humano MDA-MB231, SKBR3, MDA-MB468 y T47D, VO/cris mostró valores de CI_{50} menores a 15 μM , y para la línea celular de carcinoma de pulmón humano A549 el valor fue 41 μM [1].

La seguridad de VO/cris, se determinó previamente mediante ensayos *in vitro* en cultivos de células eucariotas normales (Nivel II). El objetivo del presente trabajo fue ampliar los estudios de seguridad para mostrar su potencial como agente farmacoterapéutico. Los estudios toxicológicos se realizaron a dos niveles de evaluación empleando modelos alternativos al uso de animales. El Nivel I incluye ensayos *in vitro* a nivel bacteriano (test de Ames), mientras que el Nivel III incluye ensayos *in vivo* con organismos enteros empleando plantas (test de *Allium cepa*) o animales invertebrados (test de *Artemia salina*). Los resultados del Test de Ames mostraron que el complejo VO/cris no es capaz de inducir mutaciones del tipo corrimiento de marco de lectura (*Salmonella typhimurium* TA98) o sustitución de pares de bases (*Salmonella typhimurium* TA100) a dosis de hasta 600 $\mu\text{g}/\text{placa}$. Por otra parte, el complejo no indujo la muerte de los nauplios de *A. salina* hasta 600 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Finalmente, el complejo a 24 μM mostró una inhibición menor al 10% del crecimiento de las raíces en el ensayo de *A. cepa*. Anteriormente reportamos que el complejo mostraba baja toxicidad en líneas celulares normales. La inhibición de la viabilidad en células osteoblásticas derivadas de calvaria de ratón MC3T3E1 fue del 30% a 50 μM , mientras que en las células epiteliales mamarias fue del 20% a 100 μM [1]. Los resultados de los tres modelos concuerdan con estas mediciones.

En conclusión, el complejo VO/cris resulta seguro a las concentraciones necesarias para ejercer su efecto antitumoral sobre la mayoría de las líneas estudiadas.

Referencia

[1] Naso, L.G.; Ferrer, E.G.; Williams, P.A.M. *Coord. Chem. Rev.*, **2023**, 492, 215271.