



ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD ANTITUMORAL Y DE MECANISMOS DE ACCIÓN DE NUEVAS METALODROGAS DE COBRE(II) SOBRE UNA LÍNEA CELULAR DE CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Olivia Espindola Moreno¹, Fagner da Silva Moura², Nicolás A. Rey², Ignacio E. Leon^{1,3}

¹CEQUINOR (UNLP, CCT-CONICET La Plata, Asociado a CIC), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Blvd. 120 N° 1465, La Plata, 1900, Argentina;

²Departamento de Química, Pontificia Universidad Católica de Río de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil;

³Catedra de Fisiopatología, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, 47 y 115, La Plata, 1900, Argentina

Correo electrónico de contacto: espindolaoliviam00@hotmail.com

El cáncer de mama triple negativo es uno de los más agresivos y metastásicos, representa aproximadamente el 15% de los casos de cáncer de mama. La terapia actual trae aparejada una serie de efectos adversos que generan un mal pronóstico en las pacientes [1], por lo cual surge la necesidad de investigar nuevas estrategias terapéuticas.

El objetivo del trabajo es la evaluación in vitro de la actividad antitumoral de dos complejos de cobre(II) con hidrazona, [Cu(HL)Cl]·H₂O (para abreviar, Cu1), y el dímero [CuL(i-PrOH)]₂ (para abreviar, Cu2), sobre una línea celular tumoral humana de cáncer de mama triple negativo (MDA-MB-231) en monocapa (2D), incluyendo estudios sobre los posibles mecanismos de acción del compuesto más activo.

Cu1 afecto negativamente la viabilidad celular con un IC₅₀ de $2,02 \pm 0,06 \mu\text{M}$, al igual que Cu2, con un IC₅₀ de $1,30 \pm 0,10 \mu\text{M}$, con lo cual, según Santini et al, clasifican como potentes agentes anticancerígenos (agentes de cobre con IC₅₀<10 μM) [2]. Mediante un ensayo clonogénico se demostró que Cu2 inhibe la proliferación celular a partir de $0,25 \mu\text{M}$. Además, Cu2 indujo la generación de apoptosis en las concentraciones determinadas via citometría de flujo. Por otro lado, Cu2 aumentó la producción de ERO a partir de $5 \mu\text{M}$, medida obtenida mediante la oxidación de la sonda dihidrorodamina 123 (DHR) [3] y posteriormente respaldada mediante ensayos de viabilidad celular utilizando secuestradores de ERO. Por último, se demostró que Cu2 disminuye la cantidad de células madre cancerígenas (CMC), identificadas mediante una alta expresión de CD44 y una baja expresión de CD24, marcadores de superficie celular característicos [4].

La sumatoria de los resultados obtenidos sugieren que el complejo Cu2 es un potencial candidato para futuros estudios en modelos celulares 3D con el fin de estudiar su eficacia en modelos más complejos como paso previo a ensayos in vivo.

Referencias:

[1] Al-Mahmood S., Sapiezynski J-, Garbuzenko O.B.; Minko T. Drug Delivery Transl. Res., **2018**, 8, 1483-1507.

[2] Santini C; Pellei M.; Gandin V.; Porchia M.; Tisato F.; C. Marzano C. Advances in copper complexes as anticancer agents, Chem. Rev. 114, **2014**, 815-862.

[3] Kooy N.W., Royall J.A., Ischiropoulos H., Beckman J.S. Free Radic Biol Med., **1994**, 16, 149-56.

[4] Li W.; Ma H.; Zhang, J.; Zhu L.; Wang C.; Yang Y. Unraveling the roles of CD44/CD24 and ALDH1 as cancer stem cell markers in tumorigenesis and metastasis. Sci. Rep., **2017**, 7, 1-15.