



## NUEVOS COMPLEJOS DE COBRE(II) Y OXIDOVANADIO(IV) CON UNA BASE DE SCHIFF DERIVADA DE VITAMINA B6: MECANISMO DE ACCIÓN Y ESTUDIOS DE SINERGIAS EN MODELOS 2D Y 3D DE OSTEOSARCOMA

**Lucía M. Balsa,<sup>1</sup> Valeria Ferretti<sup>1</sup>, Marco Sottile<sup>1</sup>, Patrique Nunes<sup>2</sup>, Isabel Correia<sup>2</sup>, Ignacio E. León<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> CEQUINOR (UNLP, CCT-CONICET La Plata, asociado a CIC), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Blvd. 120 No 1465, La Plata, Argentina;

<sup>2</sup> Centro de Química Estrutural, Institute of Molecular Sciences, and Departamento de Engenharia Química, Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

Correo electrónico de contacto: [luciabalsa@quimica.unlp.edu.ar](mailto:luciabalsa@quimica.unlp.edu.ar)

El osteosarcoma (OSA) es el tumor óseo maligno más frecuente, que afecta principalmente a niños y jóvenes adultos [1]. Actualmente, el tratamiento del OSA combina cirugía con quimioterapia pre y postoperatoria. Estos regímenes suelen incluir metotrexato, doxorubicina y cisplatino (CDDP), o bien etopósido junto con ifosfamida [2]. Sin embargo, a pesar de la terapia combinada, alrededor del 40% de los pacientes con OSA experimentan recurrencias locales o metástasis, lo que resulta en altas tasas de mortalidad [3]. Por esta razón, es crucial desarrollar nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento del OSA.

En este trabajo se estudió la actividad anticancerígena contra OSA de una serie de compuestos de cobre(II) y oxovanadio(IV) con un derivado de la vitamina B6 como ligando: [Cu(HL)Cl] (**1**), [Cu(LH<sub>2</sub>)(phen)]Cl<sub>2</sub> (**2**), [Cu(LH<sub>2</sub>)(amphen)]Cl<sub>2</sub> (**3**), [V<sup>IV</sup>O(HL)Cl] (**4**) y [V<sup>IV</sup>O(LH<sub>2</sub>)(phen)]Cl<sub>2</sub> (**5**), donde phen es 1,10-fenantrolina y amphen es su derivado 5-amino.

Los complejos ternarios de Cu(II) (**2** y **3**) afectaron la viabilidad celular de las células de osteosarcoma MG-63 (IC<sub>50</sub> de 3,6 ± 0,6 y 7 ± 1,9 μM para **2** y **3** respectivamente), mientras que **1** y los complejos V<sup>IV</sup>O no mostraron actividad anticancerígena relevante. Además, los complejos **2** y **3** fueron más activos que el CDDP. Estudios de sinergia entre **2** y sorafenib mostraron un sinergismo significativo en las células MG-63 para las siguientes combinaciones: **2** (2,0 μM) + sorafenib (10,0 μM) y **2** (2,5 μM) + sorafenib (12,5 μM), mientras que la combinación de **2** y CDDP no mostró sinergia.

El estudio de posibles mecanismos de acción demostró que el complejo **2** interactúa con el ADN, induciendo efectos genotóxicos significativos de 1 a 2,5 μM y aumenta los niveles de ROS en un 880% sobre el control. Además, **2** induce apoptosis a 1 y 2 μM, mientras que su combinación con sorafenib induce tanto apoptosis como necrosis.

Finalmente, se analizó el efecto del compuesto **2** en un modelo 3D de esferoides multicelulares de la línea MG-63. **2** redujo la viabilidad celular de los esferoides, mostrando un valor de IC<sub>50</sub> 7 veces menor que el de CDDP (8,5 ± 0,4 μM frente a 65 ± 6 μM). La combinación de **2** y sorafenib también mostró sinergismo en esferoides, sugiriendo que la combinación de estos fármacos mejora el efecto anticancerígeno contra las células del cáncer de hueso.

Teniendo en cuenta la actividad anticancerígena del complejo **2** (solo y en combinación con sorafenib) y las escasas opciones de tratamiento para el OSA, nuestros hallazgos indican que este compuesto es un candidato prometedor para la terapia antitumoral, y sería interesante probar este complejo en plataformas *in vivo* para tratamientos de OSA.

### Referencias

[1] R. Gorlick, C. Khanna, *J. Bone Miner. Res.*, **2010**, 25, 683–691.

[2] R.S. Benjamin, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **2020**, 1257, 1–10.

[3] C. Meazza, P. Scanagatta, *Expert Rev. Anticancer Ther.*, **2016**, 16, 543–556.