

ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE DOS COMPLEJOS DE COBRE (II) CON NEOCUPREINA Y L-DIPEPTIDOS EN DOS LÍNEAS CELULARES DE CÁNCER DE MAMA



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

Katherine Seneth Muñoz Garzón¹, Natalia Álvarez², Gianella Facchin², Valeria Martínez³, Verónica de Giusti³, Delia B. Soria¹, Ana Laura Di Virgilio¹

¹CEQUINOR (CONICET-UNLP), La Plata, Argentina; ²Área de Química Inorgánica, DEC, Facultad de Química, Montevideo, Uruguay; ³Centro de Investigaciones Cardiovasculares. aldivirgilio@biol.unlp.edu.ar

INTRODUCCIÓN

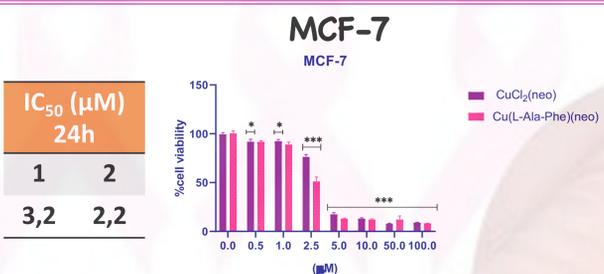
El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en las mujeres de todo el mundo y es curable en el 70-80% de las pacientes con enfermedad en estadio inicial y no metastásica. El cisplatino es uno de los agentes quimioterapéuticos más utilizados y actúa sobre el ADN, pero presenta graves efectos secundarios y alta resistencia con su uso continuo. Estos inconvenientes han promovido la búsqueda de nuevos compuestos metálicos con menores efectos tóxicos y/o menor resistencia temprana. En este contexto, investigamos los efectos de dos complejos de Cu(II) conteniendo, ambos, como ligando principal neocupreína [CuCl₂(neo)] (1) y, uno de ellos, un dipéptido como ligando auxiliar [Cu(L-Ala-Phe)(neo)]-4H₂O (2) en dos líneas celulares de cáncer de mama humano (MCF-7 y MDA-MB-231).

METODOLOGÍA

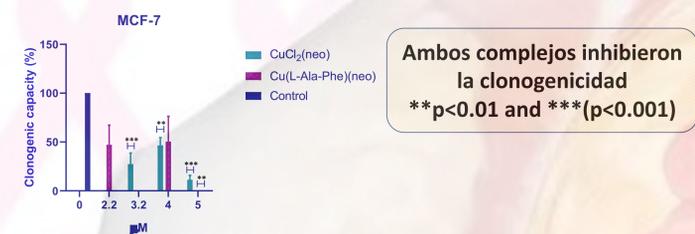
Las líneas de cáncer de mama MCF-7 y MDA-MB-231 fueron cultivadas en medio DMEM suplementado con 10% de Suero Fetal Bovino, con atmósfera de 5% de CO₂. Estas líneas celulares fueron sembradas en botella de T75 y subcultivadas usando TrypLE™.



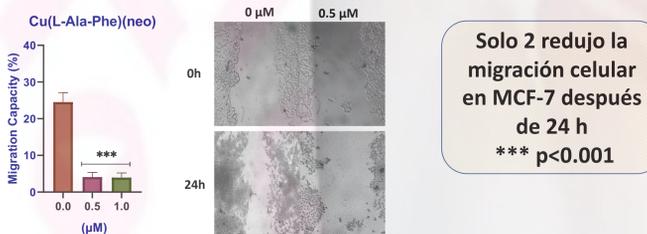
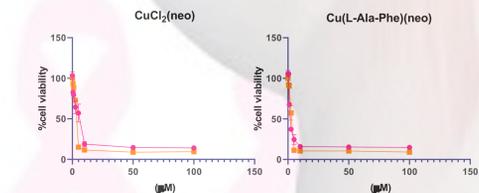
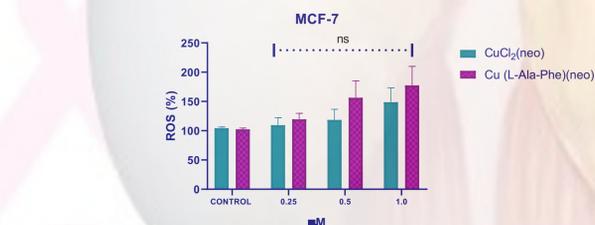
RESULTADOS



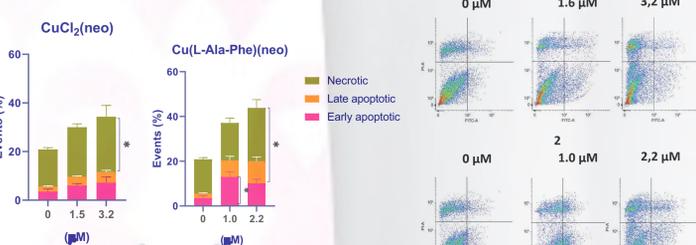
Los valores de IC₅₀ fueron menores a 3.2 μM en células MCF-7 después de 24 h *p<0.05 and ***(p<0.001)



El mecanismo de acción de los complejos en el proceso de muerte celular no es mediada por EROS



2 indujo apoptosis temprana y tardía *p<0.05



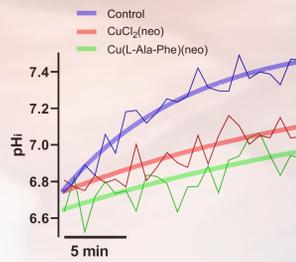
Complejos
CuCl₂(neo) (1)
Cu(L-Ala-Phe)(neo) (2)

CONCLUSIONES

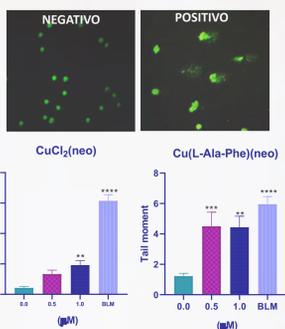
Los complejos en la línea celular MDA-MB-231 generan incremento de ROS y reducción de migración sin daño al ADN, factores que podrían llevar a un tipo de muerte celular no apoptótica.

Los complejos en la línea celular MCF-7 interfieren con el crecimiento del tumor a través de la inhibición de la actividad del NHE1, al mismo tiempo afectando la migración celular y produciendo daño al ADN. El complejo 2 induce apoptosis temprana y tardía.

Los complejos interfieren con el crecimiento tumoral por inhibición del intercambiador Na⁺/H⁺ (NHE1) en MCF-7 (p<0.0001 para 1 y 2)

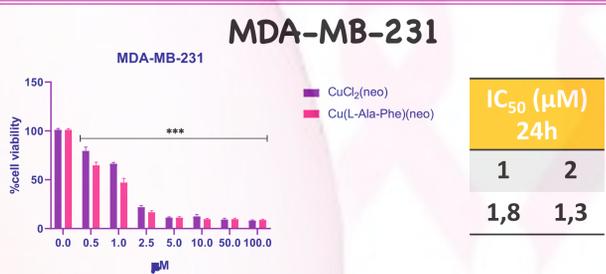


Ensayo Cometa MCF-7 (***)p<0.001



Ensayo Cometa MDA-MB-231

El ensayo cometa no produjo daño al ADN en concentraciones 1.0 μM en (1) y 0.5 μM en (2).

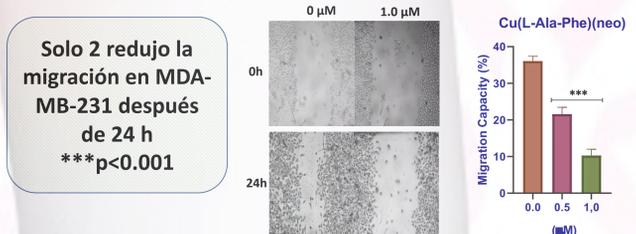
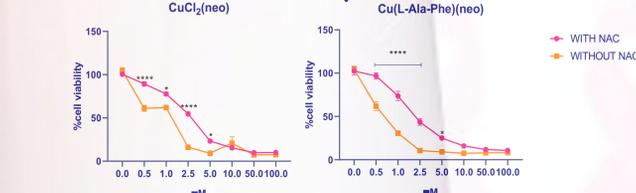
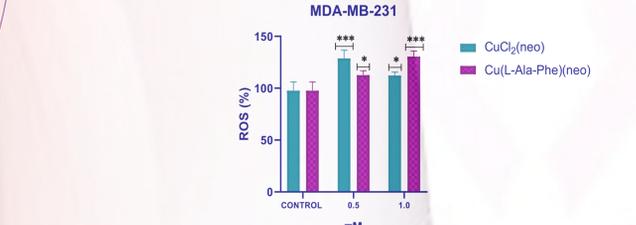


Los valores de IC₅₀ fueron menores a 1.8 μM en MDA-MB-231 después de 24 h ***p<0.001

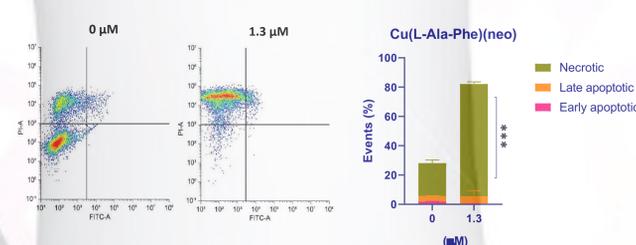
Reducción de la clonogenicidad

Inhibición del 100% de clones con ambos complejos en el rango de concentración de 0.5 -3.0 μM.

Los complejos tienen un rol directo en el proceso de muerte celular por EROS y la citotoxicidad está en parte relacionada con el nivel de EROS *p<0.05 and *** p<0.001



Cu(L-Ala-Phe)(neo) induce necrosis (datos preliminares) ***p<0.001



REFERENCIAS

- Stock C, Pedersen SF. Roles of pH and the Na⁺/H⁺ exchanger NHE1 in cancer: From cell biology and animal models to an emerging translational perspective? *Semin Cancer Biol.* 2017 Apr;43:5-16. doi: 10.1016/j.semcancer.2016.12.001.
- Hanson S, Dharan A, P V J, Pal S, Nair BG, Kar R, Mishra N. Paraptosis: a unique cell death mode for targeting cancer. *Front Pharmacol.* 2023 Jun 15;14:1159409. doi: 10.3389/fphar.2023.1159409. Erratum in: *Front Pharmacol.* 2023 Sep 08;14:1274076. doi: 10.3389/fphar.2023.1274076.