



ACTIVIDAD ANTITUMORAL Y MECANISMO DE ACCIÓN DE LA COMBINACIÓN DE SUNITINIB Y UN NUEVO METALOFÁRMACO DE COBRE EN CÉLULAS DE GLIOBLASTOMA HUMANO

Olivia Espindola Moreno¹, Juan P. Beecher¹, Lucía Santa María de la Parra¹,
Lucía M. Balsa¹, Ignacio E. León^{1,2}

¹ CEQUINOR (UNLP-CONICET Asociado a CIC) Blvd. 120 N.° 1465, La Plata 1900, Argentina; ² Cátedra de Fisiopatología, Departamento de Ciencias Biológicas, Fac. de Cs. Exactas, Universidad Nacional de La Plata. 47 y 115, La Plata 1900, Argentina.

Correo electrónico de contacto: espindolaoliviam00@gmail.com

El glioblastoma es el tumor cerebral maligno más frecuente y agresivo en adultos. Se caracteriza por una escasa respuesta a las terapias convencionales y una mediana de supervivencia de 12 a 15 meses. Los metalofármacos de cobre han mostrado propiedades antitumorales y antimetastásicas prometedoras frente a diversos tumores sólidos. Asimismo, el reposicionamiento de fármacos antitumorales ya aprobados para otras enfermedades constituye una estrategia atractiva para identificar nuevos abordajes terapéuticos. El objetivo de este trabajo fue evaluar la actividad antitumoral de los inhibidores multiquinasa sorafenib, sunitinib y pazopanib, y de su combinación con un nuevo complejo de cobre(II) (Cu1), en la línea celular de glioblastoma humano LN229, y estudiar los posibles mecanismos asociados.

Los ensayos de citotoxicidad (MTT) mostraron que sunitinib, sorafenib y Cu1 redujeron significativamente la viabilidad de las células LN229 (IC_{50} : $20,11 \pm 2,71 \mu M$; $21,61 \pm 3,00 \mu M$ y $2,35 \pm 0,22 \mu M$, respectivamente), mientras que pazopanib presentó una actividad limitada ($IC_{50} > 200 \mu M$). Además, Cu1 mostró sinergia con sunitinib y sorafenib a las concentraciones seleccionadas, manteniendo una relación fija 1:4 (Cu1:inhibidor de tirosina quinasa), con valores de CI entre 0,3 y 0,7. La generación de especies reactivas de oxígeno (ERO), determinada con la sonda fluorescente dihidroetidio, resultó inducida tanto por Cu1 como por sunitinib. Posteriormente, se realizaron ensayos de viabilidad en presencia de tetratiomolibdato (TTM) y ferrostatina-1 (Fer-1), inhibidores de la cuproptosis y de la ferroptosis, respectivamente, para evaluar la participación de estas vías. Los resultados no respaldaron una participación significativa de la ferroptosis en el mecanismo de acción de los inhibidores ni de Cu1, pero sí sugirieron la participación de la cuproptosis en el de sunitinib y Cu1.

Por último, se evaluó el efecto de Cu1 sobre la viabilidad de esferoides de LN229 generados mediante la técnica de *liquid overlay*, con un ensayo de reducción de resazurina. Cu1 presentó un valor de IC_{50} de $15,02 \pm 1,34 \mu M$. Este resultado constituye un punto de partida prometedor para futuros estudios de sinergia en modelos 3D.

En conjunto, estos resultados respaldan la actividad antitumoral de sunitinib, sorafenib y Cu1 frente a las células LN229 y destacan el potencial de sus combinaciones como estrategia terapéutica para el glioblastoma.

Palabras clave: glioblastoma, inhibidores de tirosina quinasa, complejo de cobre(II).