



ACTIVIDAD ANTITUMORAL DE COMPLEJOS DE COBRE (II) CON HIDRAZONAS FRENTE AL GLIOBLASTOMA HUMANO

Olivia Espindola Moreno¹, Lucía Santa María de La Parra¹, Ignacio Esteban León^{1,2}

¹CEQUINOR (UNLP, CCT-CONICET La Plata, Asociado a CIC) Blvd. 120 N ° 1465, La Plata, Argentina. ²Cátedra de Fisiopatología, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, 47 y 115, La Plata, 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 respuesta deficiente a las terapias convencionales, una elevada toxicidad asociada al tratamiento y el desarrollo frecuente de resistencia a las terapias actuales, lo que resulta en una tasa de supervivencia a 5 años inferior al 5% y una media de supervivencia de 12 a 15 meses tras el diagnóstico [1]. Los compuestos de cobre han surgido como agentes antitumorales prometedores, despertando un interés creciente como posibles alternativas a los fármacos basados en platino utilizados actualmente en la terapia contra el cáncer [2]. En este contexto, el objetivo de este trabajo es evaluar la actividad antitumoral de una serie de complejos de cobre(II) en modelos 2D y 3D de glioblastoma.

Mediante ensayos de MTT se evaluó la actividad citotóxica de los compuestos (1-4) frente a la línea celular de glioblastoma LN229, observándose valores de IC₅₀ que oscilaron entre 1,4 y 5 µM en cultivos 2D. Según Santini *et al.* [3], estos compuestos pueden clasificarse como potentes agentes anticancerígenos (compuestos de cobre con IC₅₀ < 10 µM). Posteriormente, se evaluó su actividad en esferoides obtenidos mediante la técnica *liquid overlay*, obteniéndose valores de IC₅₀ entre 10,6 y 51 µM.

Luego, haciendo uso de la sonda fluorescente dihidroetidio, se evaluó la generación de especies reactivas de oxígeno (EROs) de los dos compuestos más activos. Este ensayo demostró que ambos son capaces de inducir la generación de EROs. Asimismo, el uso del tetratiomolibdato (TTM) en ensayos de viabilidad, un inhibidor de cuproptosis, sugirió la participación de este proceso en la actividad de los cuatro complejos, mientras que el tratamiento con ferrostatina-1 (Fer-1) descartó la inducción de ferroptosis por parte de los compuestos 1 y 4.

La sumatoria de los resultados obtenidos demuestra que los compuestos probados son candidatos prometedores para futuros ensayos *in vivo*.

REFERENCIAS:

- [1] Tamimi, A. F.; Juweid, M. In *Glioblastoma*; De Vleeschouwer, S., Ed.; Codon Publications: Brisbane, AU, **2017**; pp 143–153. DOI: [10.15586/codon.glioblastoma.2017.ch8](https://doi.org/10.15586/codon.glioblastoma.2017.ch8).
- [2] Balsa, L. M.; Santa María de la Parra, L.; Espindola-Moreno, O.; León, I. E. *Drug Discov. Today* **2025**, 30, 104522. DOI: [10.1016/j.drudis.2024.104522](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.104522).
- [3] Santini, C.; Pellei, M.; Gandin, V.; Porchia, M.; Tisato, F.; Marzano, C. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 815–862. DOI: [10.1021/cr400135x](https://doi.org/10.1021/cr400135x).