



MODULACIÓN DE NHE1 POR NUEVOS METALOFÁRMACOS DE COBRE(II) CON DIPÉPTIDOS EN LA LINEA CELULAR DE CÁNCER DE MAMA MDA-MB-231

Katherine Muñoz¹, Gianella Facchin², Verónica de Giusti³, Valeria Martínez³, Ana Laura Di Virgilio¹

¹ CEQUINOR (CONICET-UNLP) Bv120 N1465 e 60 y 64, La Plata, Argentina; ² Área de Química Inorgánica, DEC, Facultad de Química Gral. Flores 2124, Montevideo;

³ Centro de Investigaciones Cardiovasculares "Dr. Horacio E. Cingolani", La Plata, Argentina.

Correo electrónico de contacto: aldivirgilio@biol.unlp.edu.ar

El cáncer de mama triple negativo presenta una hiperactivación del intercambiador Na^+/H^+ (NHE1), responsable del pH ácido del microambiente tumoral que facilita la metástasis [1]. Por ello, la inhibición de NHE1 constituye una estrategia terapéutica prometedora para este subtipo agresivo de cáncer de mama, mediante terapias que emplean iones de metales de transición, ligandos orgánicos y dipéptidos, principalmente en forma de complejos de coordinación [2-3]. En este estudio, evaluamos dos complejos de cobre con neocuproína $[\text{CuCl}_2(\text{neo})] \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$ (**1**) y su análogo ternario $[\text{Cu}(\text{L-Ala-Phe})(\text{neo})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**2**) en la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231. Ambos complejos mostraron valores de IC_{50} inferiores a 2 μM , inhibieron la actividad del intercambiador NHE1 y la expresión de MMP-9, además de reducir la capacidad clonogénica, procesos implicados en la metástasis. Asimismo, ambos compuestos indujeron la producción de especies reactivas de oxígeno (EROs) y aumentaron los niveles intracelulares de cobre. Por otra parte, el complejo ternario de cobre(II) redujo la migración celular y provocó apoptosis tardía. Estos resultados prometedores sugieren que el complejo ternario de cobre con dipéptido representa una alternativa terapéutica para el tratamiento del cáncer de mama.

REFERENCIAS

[1] Amith, S. R.; Vincent, K. M.; Wilkinson, J. M.; Postovit, L. M.; Fliegel, L. *Cell Signal.* **2017**, 29, 69–77. DOI: [10.1016/j.cellsig.2016.10.005](https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2016.10.005).

[2] Komarnicka, U. K.; Kozieł, S.; Zabierowski, P.; Kruszyński, R.; Lesiówa, M. K.; Tisato, F.; Porchia, M.; Kyzioł, A. *J. Inorg. Biochem.* **2018**, 186, 162–175. DOI: [10.1016/j.jinorgbio.2018.06.009](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.06.009).

[3] Heinrich, J.; Bossak-Ahmad, K.; Riisom, M.; Haeri, H. H.; Steel, T. R.; Hergl, V.; Langhans, A.; Schattschneider, C.; Barrera, J.; Jamieson, S. M. F.; Stein, M.; Hinderberger, D.; Hartinger, C. G.; Bal, W.; Kulak, N. *Chemistry – A Eur. J.* **2021**, 27, 18093–18102. DOI: [10.1002/chem.202102601](https://doi.org/10.1002/chem.202102601).