

Modulación de NHE1 por nuevos metalofármacos de cobre(II) con dipéptidos en la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-231

Katherine Muñoz¹, Gianella Facchin², Valeria Martínez³ and Ana Laura Di Virgilio¹

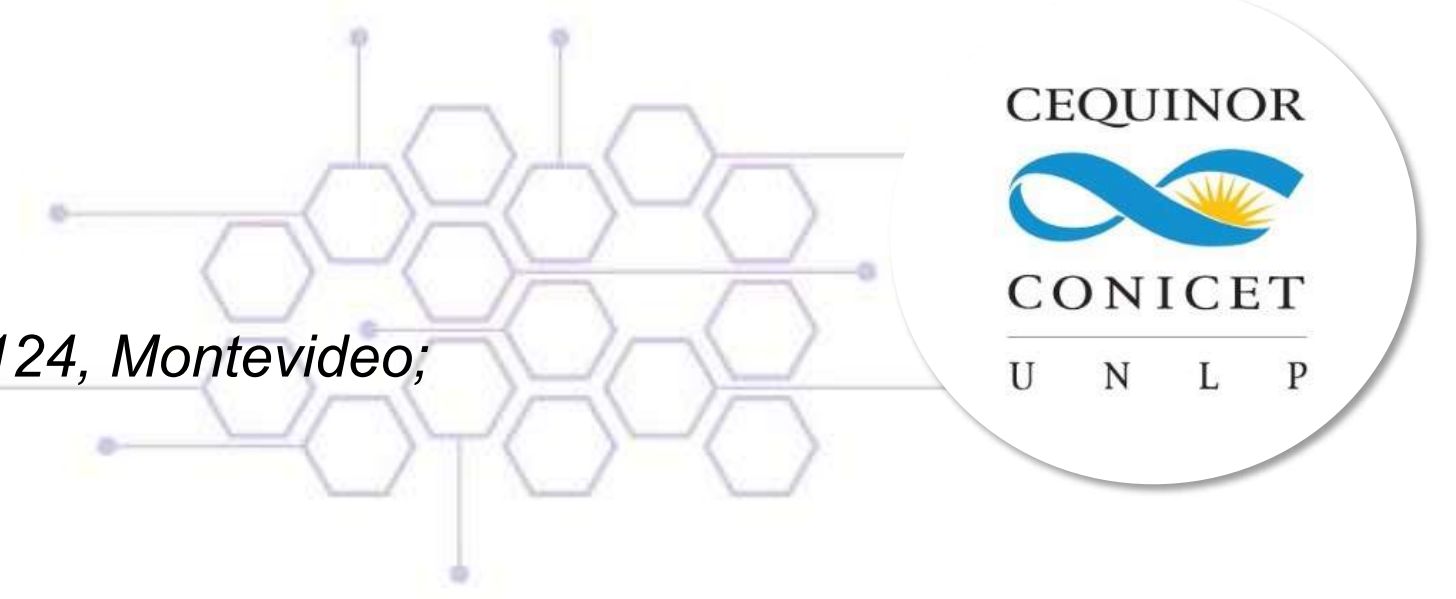
¹ CEQUINOR (CONICET-UNLP) Bv 120 N1465 e 60 y 64, La Plata, Argentina; ² Área de Química Inorgánica, DEC, Facultad de Química Gral. Flores 2124, Montevideo;

³ Centro de Investigaciones Cardiovasculares. aldivirgilio@biol.unlp.edu.ar

EDUCACIÓN
PÚBLICA
Y GRATUITA



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

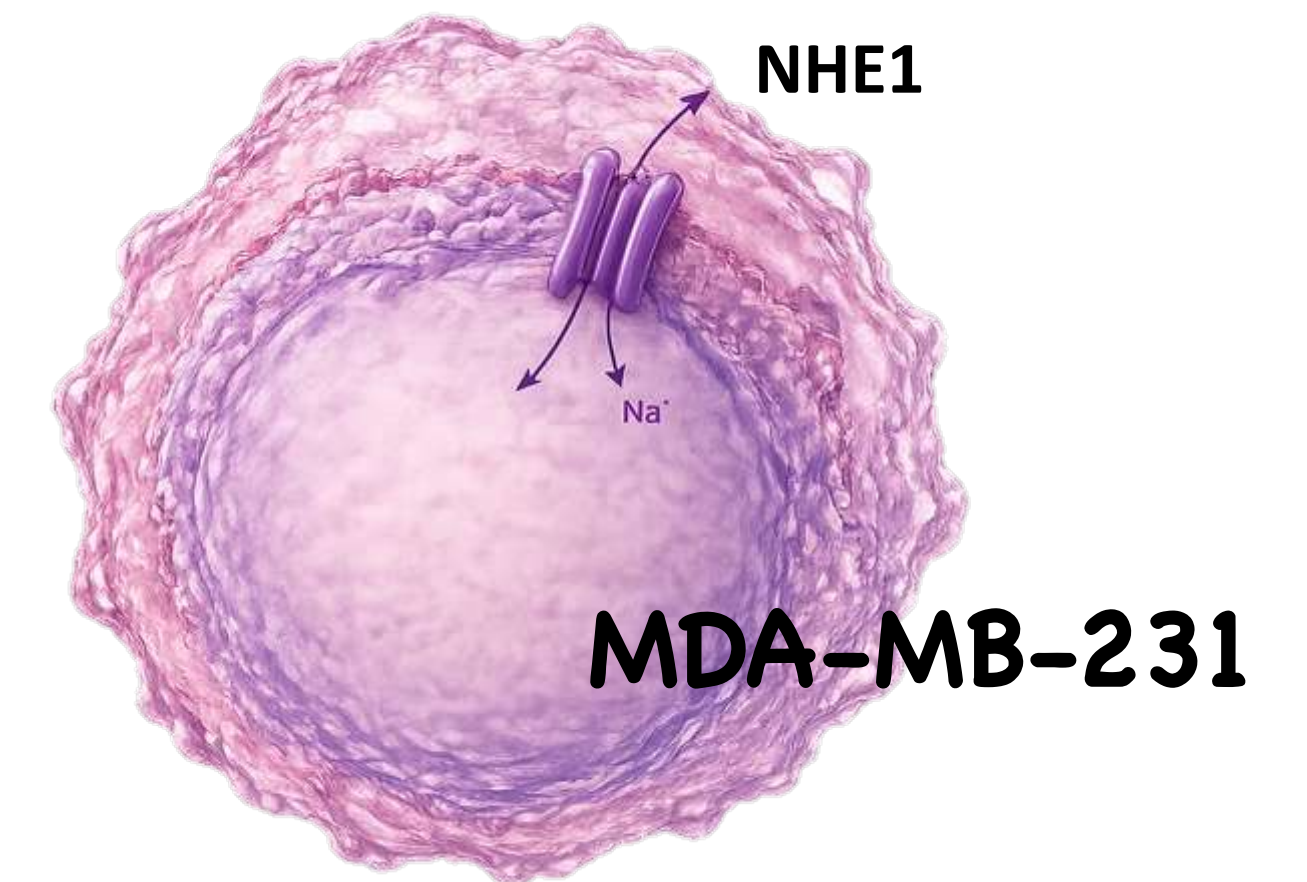


INTRODUCCIÓN

En 2024, el cáncer de mama se ha convertido en el cáncer más diagnosticado en Argentina, con una incidencia de 20.750 nuevos casos. Se han estudiado diversos complejos de cobre(II) con fenantrolina en modelos tanto *in vitro* como *in vivo*, demostrándose que su actividad anticancerígena se ejerce mediante la acumulación de especies reactivas de oxígeno (EROs), lo que provoca disfunción mitocondrial, daño en el ADN e inducción de apoptosis. Uno de los desafíos actuales en la investigación oncológica es el desarrollo de nuevos fármacos metálicos que presenten una mayor eficacia y, al mismo tiempo, minimicen los efectos adversos y la toxicidad. En este estudio, comparamos el efecto de un complejo de cobre(II) con neocuproína, [CuCl₂(neo)] (**2**), con el de su homólogo ternario que incorpora un dipéptido (alanina y fenilalanina), [Cu(Ala-Phe)(neo)]·4H₂O (**5**), utilizando células de cáncer de mama triple negativo (MDA-MB-231) en modelos 2D.

CONCLUSIÓN

Concluimos que la adición del dipéptido Ala-Phe potencia la acción antitumoral de los complejos de cobre(II) y del derivado de fenantrolina (neocuproína) al aumentar los niveles de cobre intracelular, generar EROs e inhibir la expresión y actividad de NHE1, un importante regulador del pH. Este mecanismo podría ser responsable de la inhibición observada y afectar posiblemente la migración y la invasión en este tipo celular, procesos clave en la metástasis. Además, el complejo **5** indujo apoptosis temprana y tardía, así como necrosis.



RESULTADOS

Tabla 1. Ensayo de citotoxicidad en la línea celular MDA-MB-231 en modelo de 2D

IC ₅₀ (μM)	24h (2D)
2	5
1.81	1.35

Ambos complejos afectaron la viabilidad celular con valores de IC₅₀ mas bajos que el CisPt (27.0 μM) en 2D.

Figura 1. A. Inducción de EROs en la línea celular MDA-MB-231.

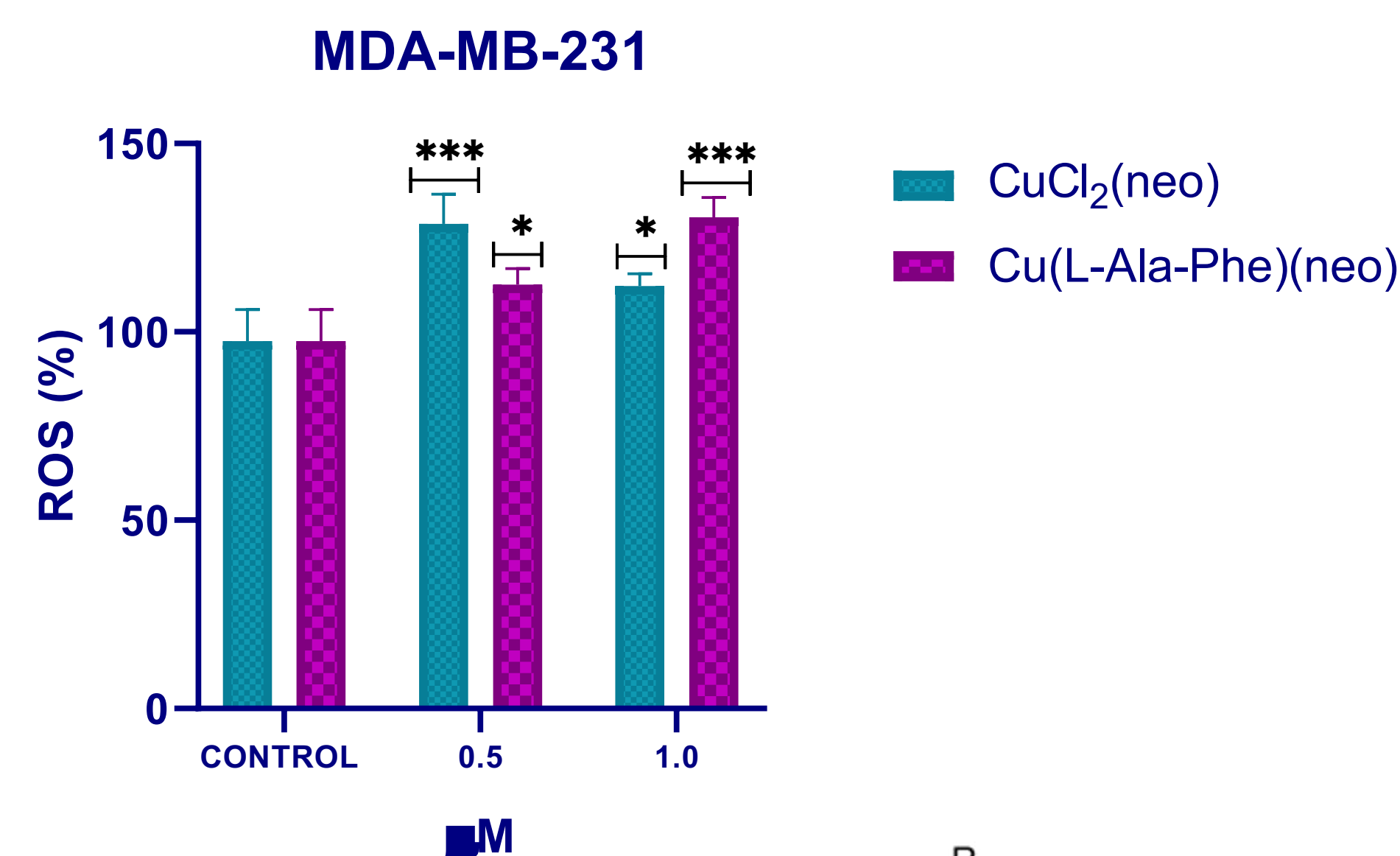


Figura 2. Ensayo de pre-pulso de amonio y expresión del NHE1 en ambos complejos

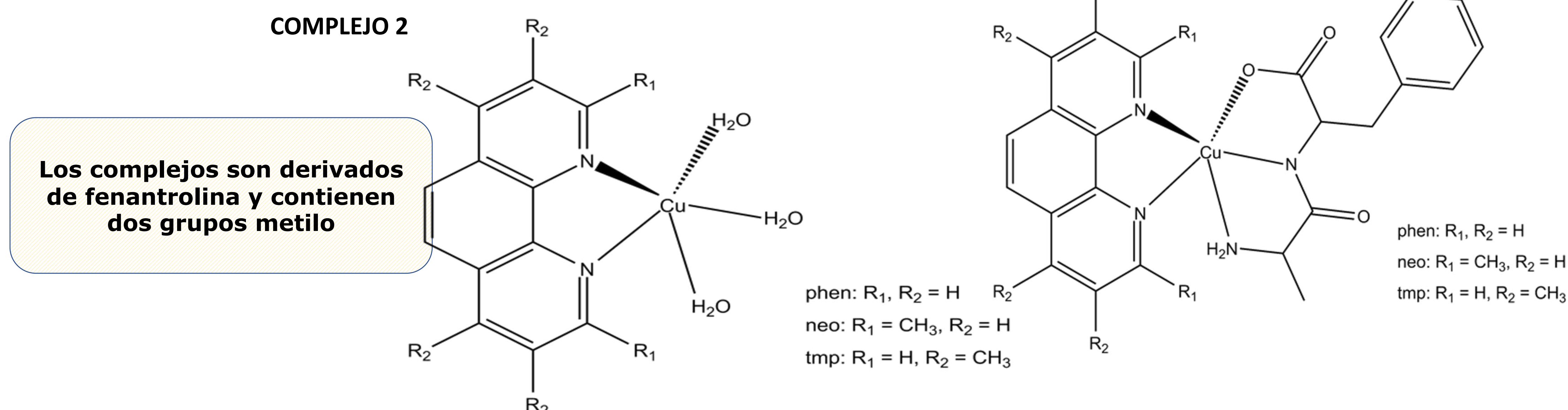
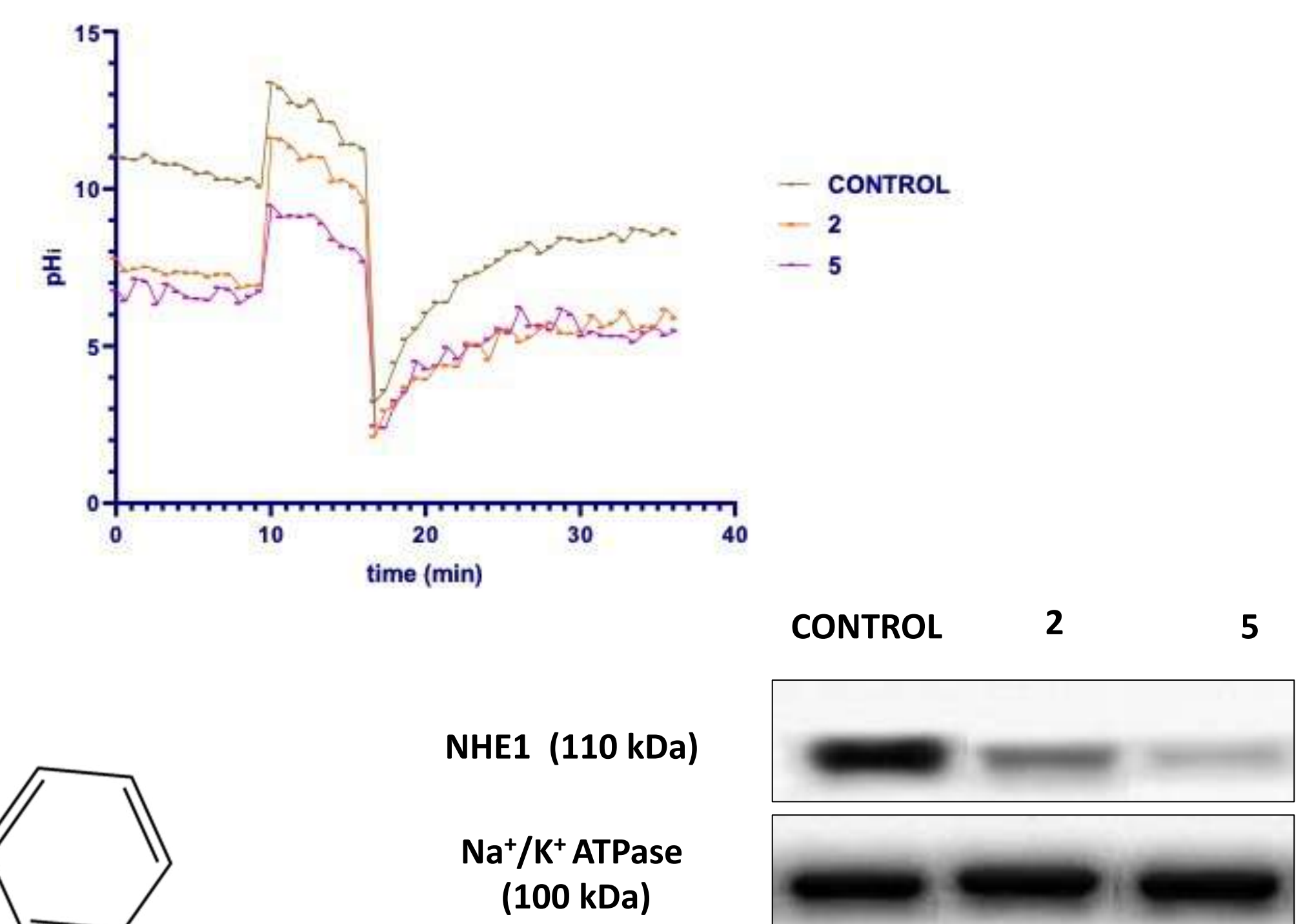


Figura 5. Determinación de la apoptosis mediante AO/PI. El complejo **2** indujo apoptosis temprana, mientras que el complejo **5** indujo apoptosis temprana y tardía, así como necrosis.

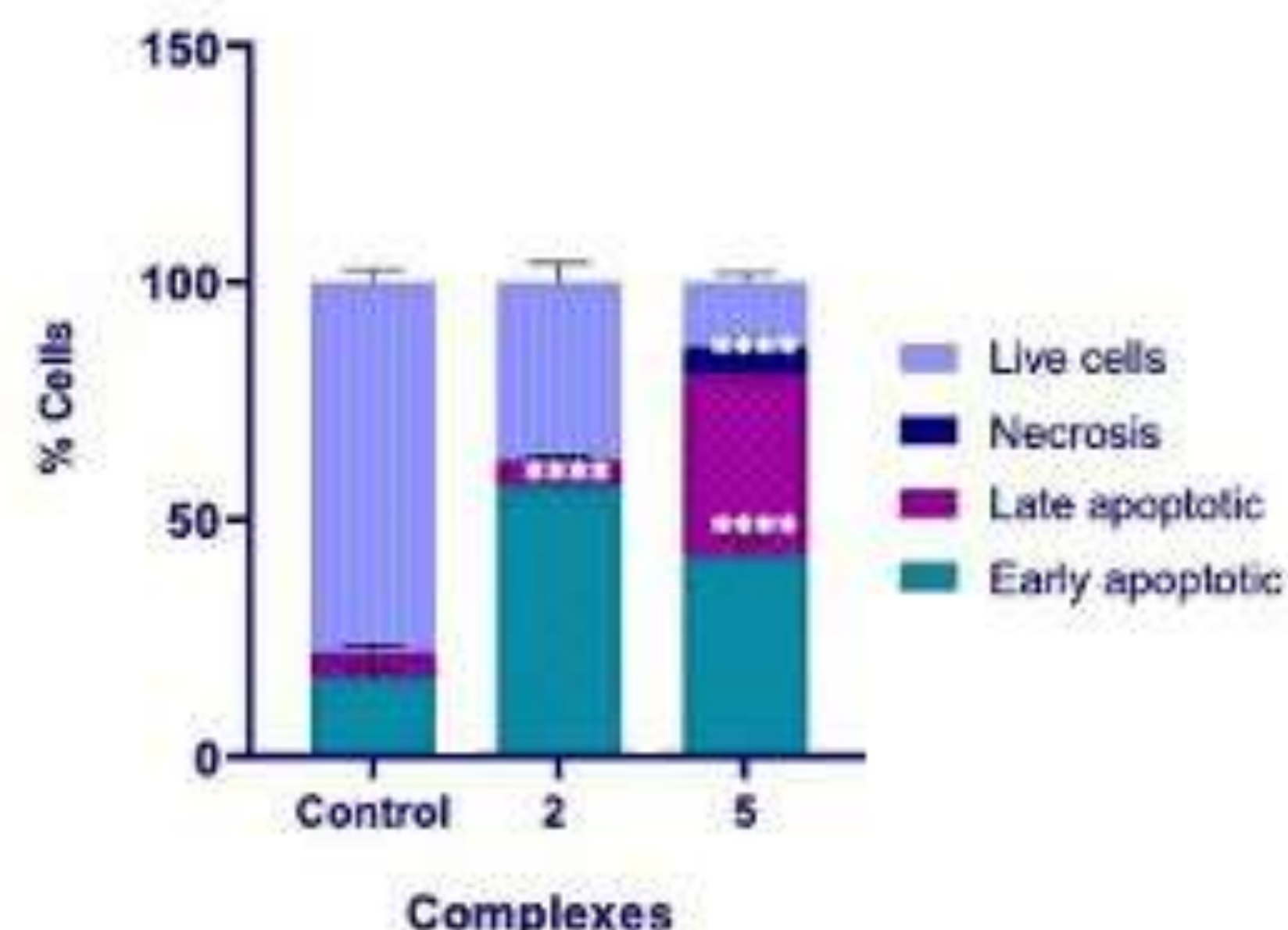
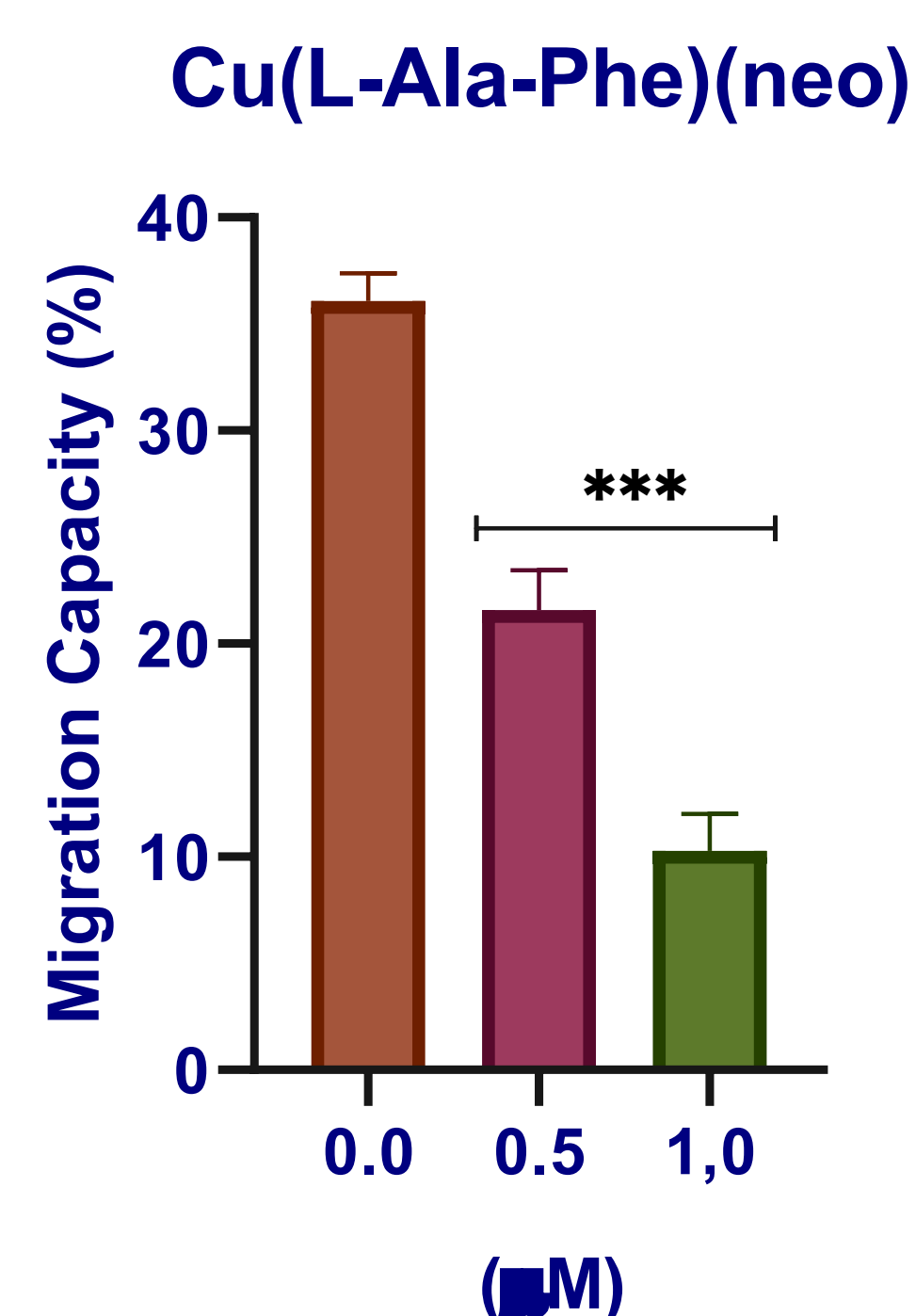


Figura 4. Reducción de la migración celular. Solo el complejo **5** redujo la migración celular en MDA-MB-231



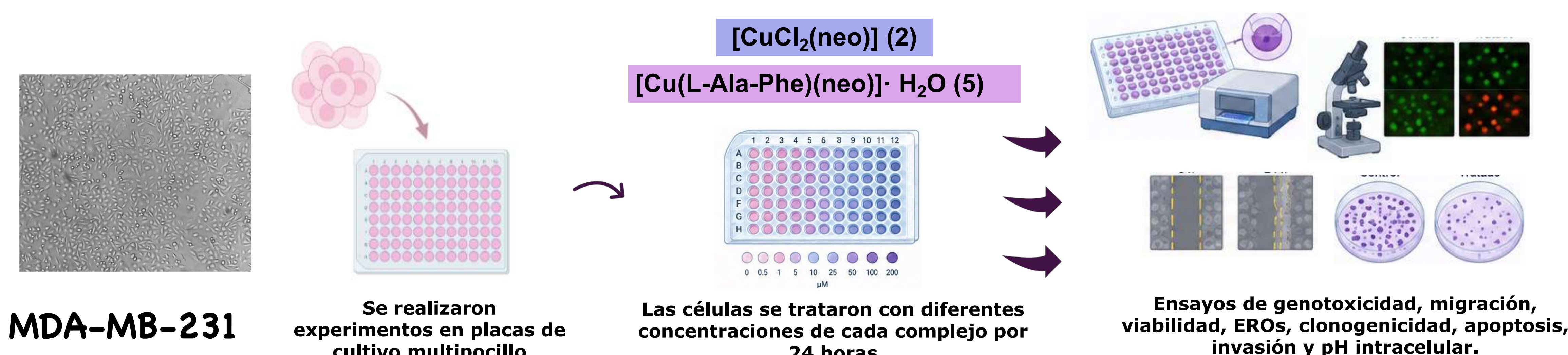
Reducción de la migración celular por el complejo **5** en 24h a concentraciones de 0.5 y 1.0 μM

Figura 3. Inhibición de las metaloproteinasas. Ambos complejos inhibieron la MMP-9.



El Ensayo cometa no produjo ningún daño directo en el ADN en concentraciones de 1.0 μM y 0.5 μM

MÉTODOS



VII Jornadas de
Química Inorgánica



Prof. Aymonino