

# COMPLEJOS TERNARIOS DE COBRE CON AMINOÁCIDOS COMO AGENTES ANTITUMORALES. ESTUDIOS BIOLÓGICOS EN CULTIVOS CELULARES

Katherine Muñoz Garzón<sup>1</sup>, Carlos Yañez Fernandez<sup>2</sup>, Gianella Facchin<sup>2</sup>, Delia B. Soria<sup>1</sup>, Ana Laura Di Virgilio<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CEQUINOR (CONICET-UNLP) Bv120 N1465 e 60 y 64, La Plata, Argentina; <sup>2</sup> Área de Química Inorgánica, DEC, Facultad de Química Gral. Flores 2124, Montevideo [aldivirgilio@biol.unlp.edu.ar](mailto:aldivirgilio@biol.unlp.edu.ar)

## Introducción

Los complejos de cobre han sido estudiados como agentes antitumorales. Tanto el ligando como el metal desempeñan un papel importante en las propiedades farmacológicas del complejo. Varios hallazgos brindan evidencia de la capacidad del cobre de interactuar directamente con las proteínas y el ADN, causando efectos cito- y genotóxicos [1]

Este estudio evalúa el efecto de 3 complejos ternarios y 3 complejos binarios de cobre(II) como agentes antitumorales en células de adenocarcinoma de mama humano (MCF-7). Los complejos estudiados fueron: F4[Cu(L-Ala-Phe)(phen)], F5[Cu(L-Ala-Phe)(neo)] y F6[Cu(L-Ala-Phe)(tmp)]. El efecto se comparó con los análogos F1[CuCl<sub>2</sub>(phen)], F2[CuCl<sub>2</sub>(neo)] y F3[CuCl<sub>2</sub>(tmp)] respectivamente.

## Metodología

Se realizó cultivo en monocapa de células de cáncer de mama MCF-7 (Pasaje 19) cultivadas en medio DMEM suplementado con 10% de SFB. La viabilidad celular fue determinada usando el método 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT). La acción citotóxica de los complejos, se evaluó por medio de los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) mediante una sonda Dihidroetidio para determinar la presencia de anión superóxido.

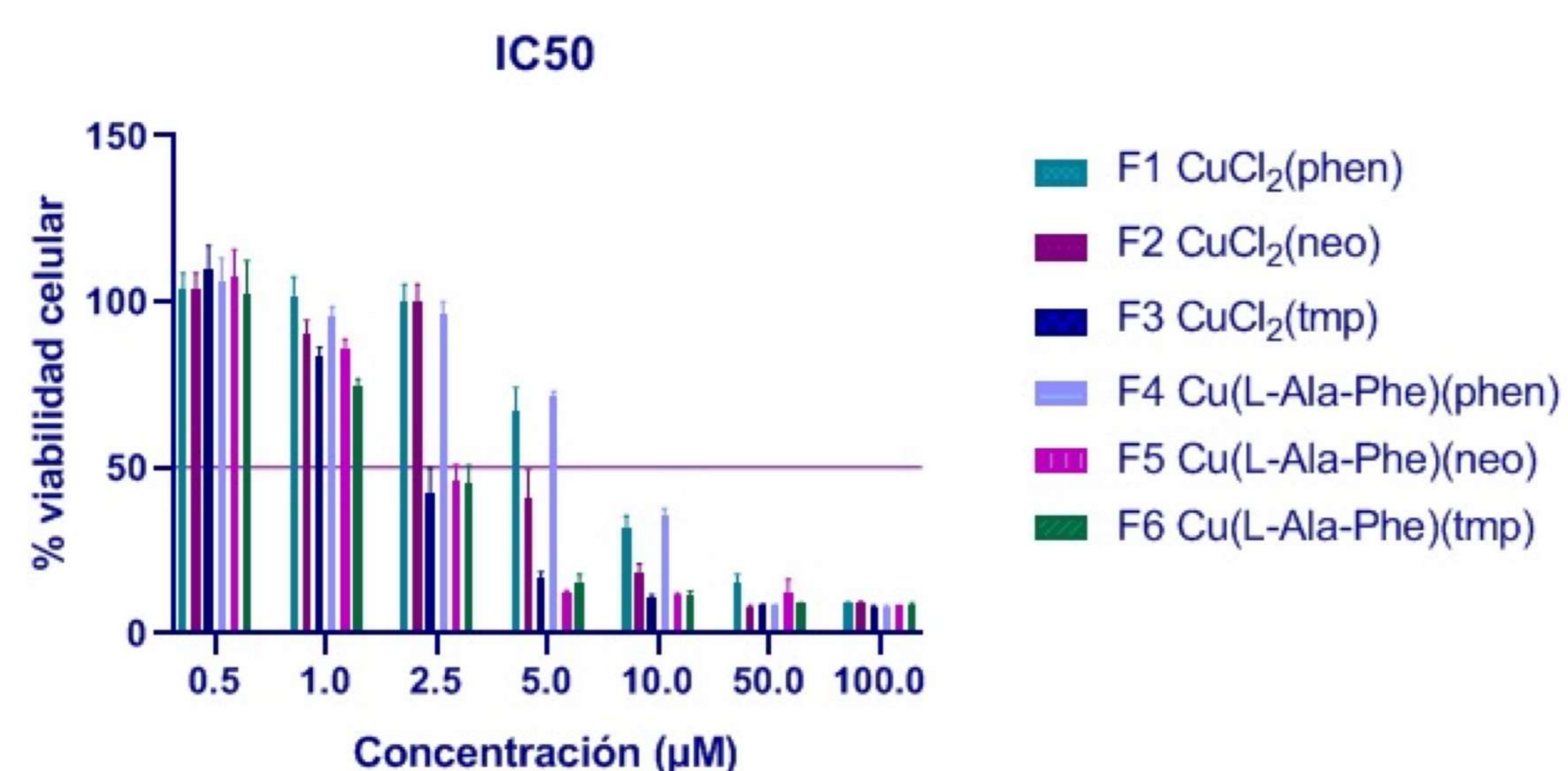
Para apreciar el papel de los niveles de ROS en la viabilidad celular, se añadió simultáneamente al medio de cultivo con los complejos una mezcla de captadores de ROS (vitamina C y E) a una concentración de 50 μM. Y la acción genotóxica se evaluó por medio del ensayo cometa.

## Resultados

### Estudio de viabilidad celular

Todos los complejos estudiados mostraron una reducción significativa de la viabilidad celular evaluada por el ensayo MTT después de 24hs: IC<sub>50</sub>F1[CuCl<sub>2</sub>(phen)]=5,95 μM; IC<sub>50</sub>F2[CuCl<sub>2</sub>(neo)]= 4,7 μM; IC<sub>50</sub>F3[CuCl<sub>2</sub>(tmp)]=1,45 μM; IC<sub>50</sub>F4[Cu(L-Ala-Phe)(phen)]=6,93 μM; IC<sub>50</sub>F5[Cu(L-Ala-Phe)(neo)]=1,75 μM y IC<sub>50</sub>F6[Cu(L-Ala-Phe)(tmp)]= 1,36 μM.

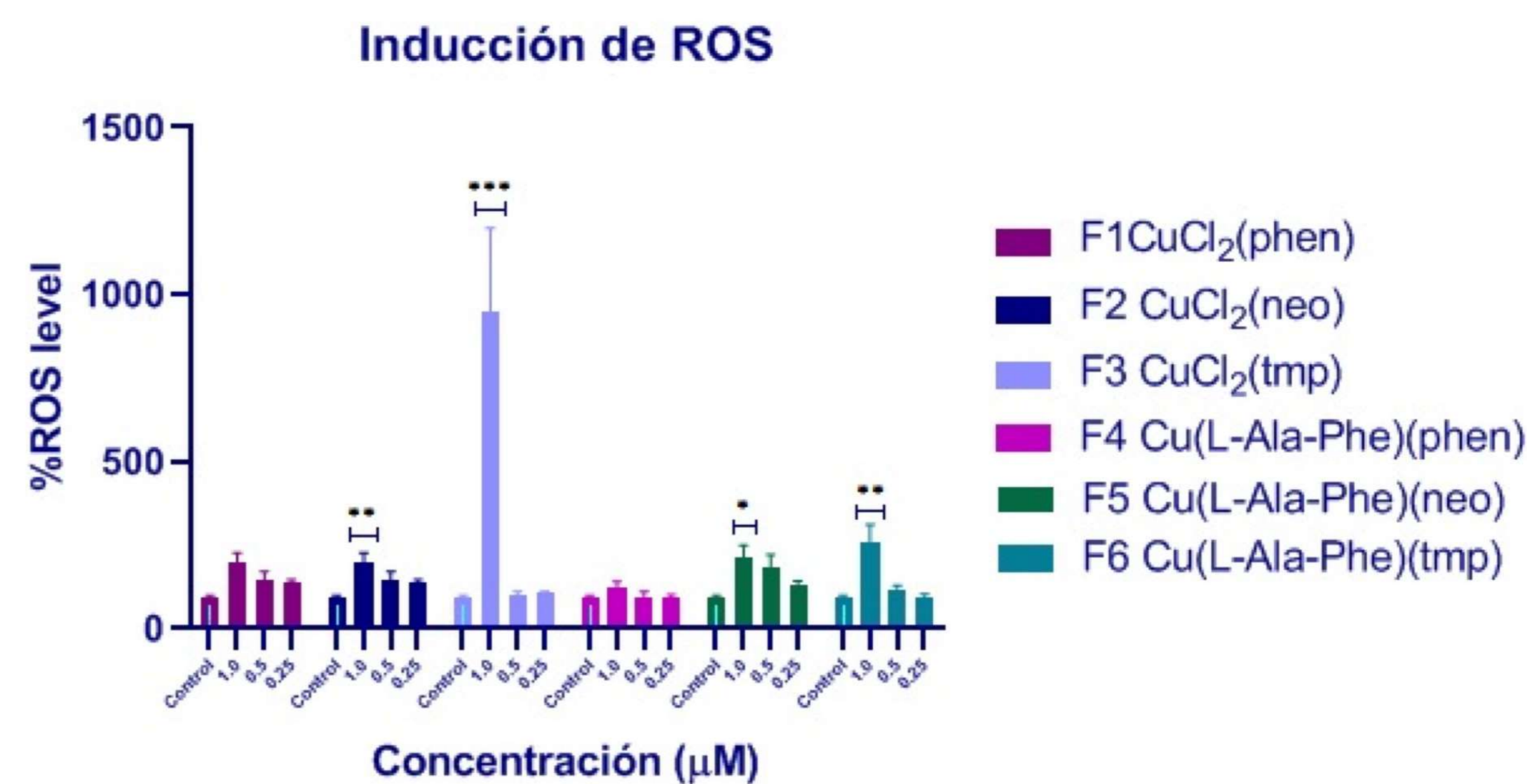
FIGURA 1. Estudio de viabilidad celular por medio del ensayo MTT



### Estudio inducción de ROS

Se evidencia que los complejos [CuCl<sub>2</sub>(neo)], [CuCl<sub>2</sub>(tmp)], [Cu(L-Ala-Phe)(neo)] y [Cu(L-Ala-Phe)(tmp)] presentan niveles aumentados de ROS de acuerdo al número de grupos metilos del ligando.

FIGURA 2. Determinación de niveles de ROS por fluorescencia



### Estudio Scavengers

FIGURA 3. Efecto de la viabilidad celular con la adición de mezcla de captadores de ROS (Vitamina C y Vitamina E)

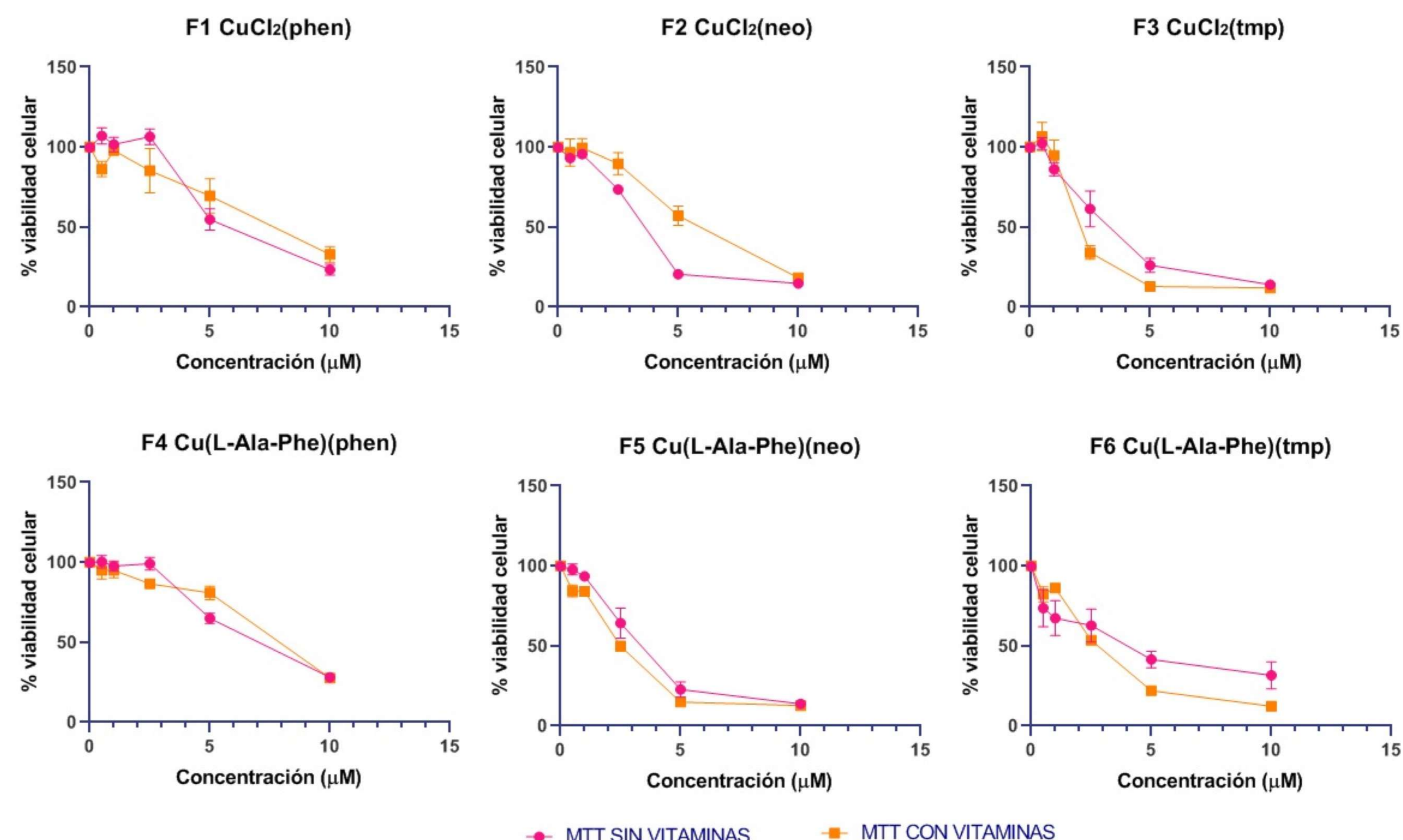
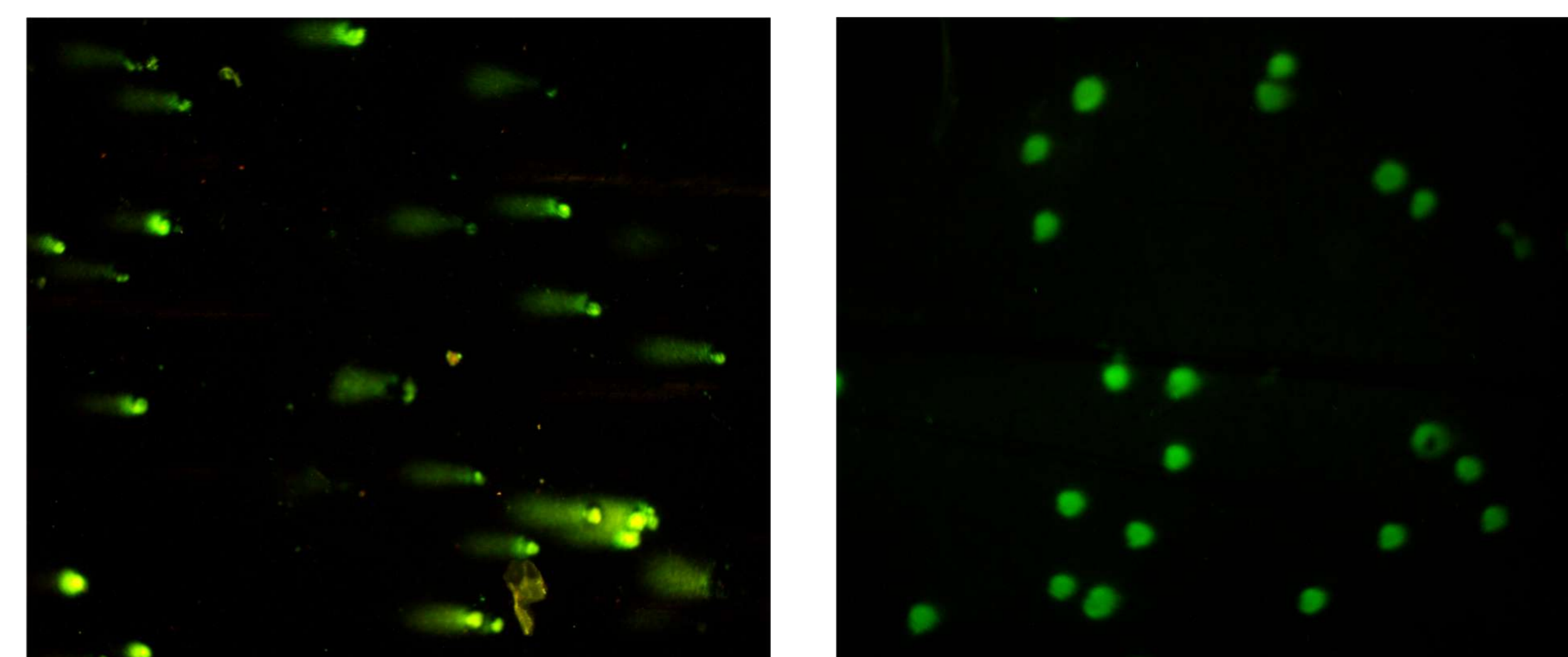


FIGURA 4. Efecto genotóxico en células MCF-7 a concentraciones bajas de los complejos

### Estudio de genotoxicidad

Ensayos preliminares mostraron aumento de genotoxicidad en concentraciones de 0.5 μM.



Efecto genotóxico positivo

Efecto genotóxico negativo

## Conclusiones

- Todos los complejos estudiados producen disminución en la viabilidad de células de cáncer de mama MCF-7.
- El aumento de grupos metilos del ligando ocasiona un incremento en la citotoxicidad (menor IC<sub>50</sub>) y aumentan los niveles de ROS.
- La incorporación de captadores de ROS (vitamina C y E) no revierte la viabilidad celular en la mayoría de los complejos estudiados. La citotoxicidad no está mediada por aumento de ROS.
- En concentraciones de 0.5 μM, se observó formación de cometa evidencianose un efecto genotóxico en la células de MCF-07.
- Se observó que la adición de aminoácidos a los complejos binarios no mejora su acción antitumoral.

## Referencias

[1] Santini et al., Chem. Rev. 2014, 114, 815–862.