



ACTIVIDAD ANTIPROLIFERATIVA Y MECANISMOS DE ACCIÓN DE UN NUEVO Y POTENTE METALOCOMPUESTO ANTICANCERÍGENO CUHL1 EN CÉLULAS HUMANAS DE TNBC

Lucía Santa María de la Parra,¹ Lucía M. Balsa,¹ Nazia Nayeem,^{2,3} Maria Contel,^{2,3} Ignacio E. León^{1,4}

¹ CEQUINOR (UNLP, CCT-CONICET La Plata, Asociado a CIC), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata 1900, Argentina; ² Brooklyn College Cancer Center BCCC-CURE, Brooklyn College, The City University of New York, 2900 Bedford Avenue, Brooklyn, New York 11210 (USA); ³ Department of Chemistry, Brooklyn College, The City University of New York, 2900 Bedford Avenue, Brooklyn, New York 11210 (USA); ⁴ Cátedra de Fisiopatología, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata 1900, Argentina.

Correo electrónico de contacto: luciasantamaria@quimica.unlp.edu.ar

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común entre las mujeres, representando el 32.1% de los casos en Argentina [1]. El cáncer de mama triple negativo (TNBC) es un subtipo agresivo de cáncer de mama caracterizado por una alta invasividad, un alto potencial metastásico, propensión a la recaída y un mal pronóstico. En consecuencia, desarrollar estrategias terapéuticas innovadoras para el TNBC se ha vuelto esencial para la práctica clínica.

En este trabajo demostramos la potencia anticancerígena de nuestro complejo de Cu(II) más recientemente sintetizado y reportado derivado de acilhidrazona, [Cu(N-N-Fur)(NO₃)(H₂O)] (CuHL1) [2], en un panel de líneas celulares humanas de TNBC con características distintivas (MDA-MB-231, MDA-MB-157, MDA-MB-468 y HCC1806). CuHL1 mostró un efecto citotóxico altamente significativo en todas las células probadas, con valores de IC₅₀ entre 1,5 y 2,7 μM a las 24 hs de tratamiento. Se realizaron análisis adicionales en células MDA-MB-231 para revelar el mecanismo de acción del complejo. CuHL1 produjo un incremento de las especies reactivas de oxígeno (EROs) a partir de 1 μM luego de 3 hs de incubación. Este complejo también indujo la muerte celular por apoptosis, demostrado por un aumento de células apoptóticas tempranas a 1 μM y un incremento de células apoptóticas tardías a 1 y 2,5 μM después de 24 hs de tratamiento. Finalmente, se realizó un análisis proteómico mediante label-free quantification utilizando el Orbitrap LC-MS/MS (Thermo ScientificTM, Waltham, MA, EE.UU.). Entre las 34 proteínas diferencialmente expresadas, 19 fueron reguladas positivamente y 15 negativamente por el tratamiento con 1 μM de CuHL1. Es interesante remarcar que BCAR3 (Breast cancer anti-estrogen resistance 3) se encontró regulado negativamente, dado que se ha reportado previamente que su alta expresión en TNBC, se correlaciona con peores resultados y efectos de quimiorresistencia en los pacientes [3]. Aunque sería necesario realizar otros ensayos proteómicos para validar nuestros resultados, CuHL1 se posiciona como un candidato prometedor para potenciales terapias anti-TNBC y sería interesante probar este complejo en estudios *in vivo*.

Referencias

[1] Observatorio Global del Cáncer. GLOBOCAN 2020.

[2] Santa María de la Parra, L.; Balsa, L.M.; León, I.E. *Drug Discov Today*, **2024**, 29(9), 104100.

[3] Arras, J.; Thomas, K.S.; Myers, P.J.; Cross, A.M.; Osei, A.D.; Vazquez, G.E. *Am J Cancer Res.*, 2021, 11(10), 4768-4787.