



DETERMINACIÓN DEL MECANISMO CITOTÓXICO Y LA ACTIVIDAD ANTIMETASTÁSICA DE UN COMPLEJO METÁLICO DE ZN(II)

Agustín Actis Dato¹, Luciana Naso¹, Valeria Martínez², Evelina Ferrer¹, Patricia Williams¹.

¹ Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR), Boulevard 120 entre 60 y 64, La Plata, Argentina;

² Centro de investigaciones cardiovasculares (CIC), 60 y 120, 1900 La Plata, Argentina.

Correo electrónico de contacto: a.actisdato@quimica.unlp.edu.ar

Introducción: En el cáncer de mama triple negativo no se expresan los receptores de estrógeno ni de progesterona (ER y PR), y tampoco se producen altas cantidades del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), lo que requiere de tratamientos más agresivos. Carbidopa (CD), un fármaco utilizado en el tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson, ha mostrado actividad antioxidante en sistemas acelulares y celulares y actividad antitumoral en las líneas de cáncer de páncreas BxPC-3 y Capan-2 mediante el agonismo del receptor de hidrocarburos de arilos (AhR), al cual se le ha atribuido la regulación tanto positiva como negativa del crecimiento tumoral, dependiendo de la línea celular.

La deficiencia de zinc se ha visto relacionada con un aumento del estrés oxidativo y la aparición de diversas enfermedades; además, el zinc juega un papel importante en la respuesta inmune, los sistemas antioxidantes y los procesos de apoptosis.

Previamente fue reportada la síntesis, caracterización y la interacción con la albúmina sérica bovina (ASB) de un complejo de CD y Zn(II) ($[\text{Zn}(\text{CD})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, ZnCD), diseñado con el fin de obtener efectos sinérgicos y mejorar la actividad del fármaco mediante el cambio en su estructura [1]. En el estudio actual se presenta la evaluación de los efectos anticancerígenos, mecanismos y los estudios antimetastásicos en la línea celular MDA-MB-231 (triple negativa).

Métodos: La actividad citotóxica de CD y ZnCD se evaluó mediante el ensayo de MTT, y el mecanismo de acción a través de determinaciones de niveles de especies reactivas de oxígeno (EROs), glutatión oxidado (GSSG) y reducido (GSH), potencial de membrana mitocondrial (PMM), y realizando el ensayo de MTT mediante co-incubación con H_2O_2 (especie generadora de EROs) o alfa-naftoflavona (αNF ; un antagonista del receptor AhR). La actividad antimetastásica de los compuestos se evaluó a través de ensayos de migración e invasión *in vitro* en Transwell.

Resultados: La complejación de CD provocó una mejora en su actividad antitumoral y anti-migratoria en la línea MDA-MB-231. Además, a diferencia de CD, ZnCD mostró actividad anti-invasiva. La citotoxicidad no se vio alterada con la co-incubación con αNF , por lo que CD/ZnCD no actuarían sobre los receptores AhR de MDA-MB-231. Los compuestos fueron capaces de disminuir la muerte celular inducida por H_2O_2 , lo que evidencia capacidad antioxidante. Las medidas de EROs, GSH, GSSG y PMM fueron útiles para concluir que la actividad antitumoral de estos compuestos fue debida a la generación de estrés reductivo en las células.

Conclusión: Se encontró que CD ejerció actividad antitumoral en la línea MDA-MB-231 mediante la inducción de estrés reductivo. Sin embargo, la complejación con Zn(II) no solo incrementó su actividad, sino que también resultó en efectos anti metastásicos. Estos hallazgos podrían sugerir un tratamiento alternativo para el cáncer de mama triple negativo.

Referencias

[1] Actis Dato, A.; Martínez, V.R.; Ferrer E.G; Williams P.A.M. Estudios de biodisponibilidad del complejo Zn(II)-carbidopa. V Jornadas de Química Inorgánica Prof. Aymonino, 17-18 octubre 2022.