

Metalodendrimeros de rutenio(II) como posible alternativa en cáncer de próstata.

Óscar Barrios^{1, 2, 3, a}, Belén G. Sánchez^{1, b}, Tamara Rodríguez-Prieto^{2, 3, 4, 5, c},
Jesús Cano^{2, 3, 4, 5, d}, Rafael Gómez^{2, 3, 4, 5, e}, Inés Díaz-Laviada^{1, 3, f}, Alicia Bort^{1, g}

1. Biochemistry and Molecular Biology Unit, Department of Systems Biology, School of Medicine, Alcalá University, Alcalá de Henares, Madrid, Spain. 2. Department of Organic and Inorganic Chemistry, University of Alcalá, Madrid, Spain. 3. Chemistry Research Institute 'Andrés M. del Río' (IQAR), Alcalá de Henares, Spain. 4. Ramón y Cajal Health Research Institute (IRYCIS), Spain. 5. Networking Research Center on Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine, Spain.

a. oscar.barrios@edu.uah.es b. belen.sanchezg@edu.uah.es c. tamara.rodriguezpr@edu.uah.es d. jesus.cano@uah.es e. rafael.gomez@uah.es f. ines.diazlaviada@uah.es g. alicia.bort@uah.es

VII Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2022.

14 a 18 de marzo, 2022. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

Palabras clave: metalofármaco; dendrímero; rutenio; cáncer; próstata

Resumen

Desde que en 1963 el *cis*-platino comenzara a ser utilizado como tratamiento contra el cáncer, los metalofármacos se han establecido como una de las principales vías de tratamiento ante esta enfermedad. Actualmente, las líneas de investigación se centran en mejorar la eficacia y potencia de estos metalofármacos, ante la aparición de efectos adversos y, especialmente, de resistencias. En este sentido, la nanotecnología ha irrumpido como una herramienta muy eficaz para mejorar las capacidades que los metalofármacos han demostrado hasta ahora. Más concretamente, los dendrímeros han demostrado ser capaces de mejorar estas características gracias a su multivalencia, permitiendo la síntesis de metalodendrimeros que mejoren las capacidades de los metalofármacos *per se* [1]. En este estudio se analizó el potencial anticancerígeno en células de cáncer de próstata (CaP), del dendrímero de rutenio(II) (G2Ru) de segunda generación basado en una estructura carbosilano con carbenos N-heterocíclicos en su periferia [1]. El cáncer de próstata es una de las enfermedades con mayor incidencia a nivel mundial [2]. Aunque las terapias actuales como la hormonoterapia mediante privación de andrógenos han demostrado reducir la mortalidad de esta enfermedad, la aparición de resistencias continúa siendo el principal desafío en la lucha contra el CaP. Es por ello que, en este estudio, el efecto de G2Ru se estudió en células de cáncer de próstata sensibles a la privación de andrógenos (LNCap) y resistentes al tratamiento con inhibidores del receptor de andrógenos como Flutamida y Docetaxel (LNFLU). El tratamiento con este metalodendrímero fue capaz de aumentar los niveles de apoptosis en ambas líneas celulares, al igual que provocar una parada del ciclo celular en fase G1 mediante la sobreexpresión del inhibidor del complejo Cdk-ciclina D1, p21, y la reducción en la expresión de ciclina D. Estos resultados también fueron comparados con su dendrímero precursor (G2P), basado en la misma estructura carbosilano con cationes imidazolium en la periferia [2]. Ambos dendrímeros disminuyen la viabilidad celular tanto en las células sensibles como en las resistentes, mediante la desensibilización de la vía de señalización PI3K/Akt. Además, los dendrímeros han logrado disminuir la expresión de marcadores de Células Madre Cancerígenas (CSCs), una de las posibles vías de resistencia de las células de cáncer. En conjunto, este estudio ha demostrado el gran potencial que la nanotecnología puede otorgar al estudio y diseño de nuevos fármacos, y más concretamente, el potencial anticancerígeno de estos metalodendrimeros de rutenio(II), incluso sobre una línea resistente a los tratamientos más comunes contra el CaP.

[1] Abbasi, E., Aval, S.F., Akbarzadeh, A. et al. Dendrimers: synthesis, applications, and properties. *Nanoscale Res Lett* 9, 247 (2014). <https://doi.org/10.1186/1556-276X-9-247>

[2] Rodríguez-Prieto T, Michlewska S, Hołota M, Ionov M, de la Mata FJ, Cano J, Bryszewska M, Gómez R. Organometallic dendrimers based on Ruthenium(II) N-heterocyclic carbenes and their implication as delivery systems of anticancer small interfering RNA. *J Inorg Biochem*. 2021 Oct;223:111540. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2021.111540. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34273717.

[3] Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2019;5(12):1749–1768. doi:10.1001/jamaoncol.2019.2996

[4] Rodríguez-Prieto T, Popp PF, Copa-Patiño JL, de la Mata FJ, Cano J, Mascher T, Gómez R. Silver (I) N-Heterocyclic Carbenes Carbosilane Dendritic Systems and Their Imidazolium-Terminated Analogues as Antibacterial Agents: Study of Their Mode of Action. *Pharmaceutics*. 2020 Oct 14;12(10):968. doi: 10.3390/pharmaceutics12100968. PMID: 33066639; PMCID: PMC7650833.

Cita: Barrios, Óscar; Sánchez, Belén G.; Rodríguez-Prieto, Tamara; Cano, Jesús; Gómez, Rafael; Díaz-Laviada, Inés; Bort, Alicia (2022) Metalodendrimeros de rutenio(II) como posible alternativa en cáncer de próstata. *Actas del VII Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2022*. 14 a 18 de marzo, 2022. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. *dianas* 11 (1): e202203c03. ISSN 1886-8746 (electronic) [journal.dianas.e202203c03](http://www3.uah.es/dianas?e202203c03) <http://www3.uah.es/dianas?e202203c03>. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

Copyright: © Barrios, Sánchez BG, Rodríguez-Prieto T, Cano J, Gómez R, Díaz-Laviada I, Bort A. Algunos derechos reservados. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObrDerivada 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>