

Complexos de Platina: síntese e investigação biológica para possível agente anticancer.

Raquel S. Cardoso*, Catherine M. Teles, Camilla Abbehausen.

Resumo

Neste trabalho são descritas a síntese, caracterização e estudos de reatividade para um complexo inédito de platina, o [PtCl(Bis-(metilpiridina)glicina)] (Pt NNO), como candidato para agente antitumoral. Testes de fluorescência com albumina evidenciaram que este composto interage de forma eficiente com esta proteína ($K_b = 5,99 \times 10^5 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$) o que possibilitaria o transporte do complexo pelo sangue. Os estudos preliminares de interação com o DNA mostraram ligação do complexo com esse alvo e de citotoxicidade mostrou uma atividade promissora para linhagens de glioma e melanoma, mostrando-se mais seletivo e específico do que o quimioterápico padrão de referência para estas linhagens.

Palavras-chave:

Agentes anticancer, complexos de platina, derivados da cisplatina.

Introdução

O câncer está posicionado em segundo lugar de letalidade no Brasil, de acordo com o INCA (Instituto Nacional de Câncer). Atualmente, existem diversos tratamentos disponíveis, porém apresentam severos efeitos colaterais e não oferecem eficácia garantida, o que torna necessária a busca por novos tratamentos menos evasivos, mais seletivos e mais competentes. Complexos de platina são os únicos complexos metálicos que foram testados e aprovados clinicamente para ação anticâncer e são de fato usados clinicamente. Foi a descoberta das propriedades anticancerígenas do composto cisplatina que revolucionou a quimioterapia e impulsionou o desenvolvimento de novos compostos de platina que possuíssem atividade anticancerígena semelhante, mas, que apresentassem reduzidos efeitos colaterais e maior seletividade. Buscando compostos que atendessem a estas necessidades, a síntese, caracterização e ensaios de reatividade e citotoxicidade foram realizados com o complexo inédito de platina (II), o bis-(metilpiridina)glicina (Pt NNO), Figura 1.

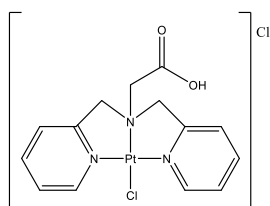


Figura 1. Estrutura do Pt NNO.

Resultados e Discussão

O ligante bis-(metilpiridina)glicina (NNO) foi sintetizado como descrito em literatura¹. A síntese do Pt NNO foi realizada ao reagir o NNO com K_2PtCl_4 em água por 16h e, em seguida, a solução foi colocada em banho de gelo até a precipitação completa do produto. A caracterização estrutural foi feita através da realização de espectroscopia de massas e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . O resultado obtido para o RMN de ^1H foi (DMSO- d_6): δ (ppm) 8,76 (d, 2H); 8,25 (t, 2H); 7,83 (d, 2H); 7,65 (d, 2H); 5,37 (d, 2H); 5,14 (d, 2H); 4,28 (s, 2H). O espectro de massas mostrou um pico $m/z = 488$, correspondendo ao íon molecular $[\text{Pt}(\text{NNO})\text{Cl}]^+$.

A seletividade e a especificidade do Pt NNO foram analisadas ao realizar um teste de citotoxicidade para

diferentes linhagens humanas tumorais e saudáveis, comparando sua ação a da doxorubicina, um quimioterápico padrão para comparações.

Composto	2	u	a	p	q
Doxo	<0,046	<0,046	0,092	0,258	0,036
Pt NNO	0,249	7,686	49,197	53,269	119,159

Tabela 1. Inibição de crescimento 50 do complexo Pt NNO em comparação com a doxorubicina.

*Linhagens humanas tumorais: 2= U251 (glioma), u= UACC-62 (melanoma); a= NCI-ADR/RES (ovário, fenótipo de resistência a fármacos; p= PC-3 (próstata).

*Linhagem humana não tumoral: q= HaCaT (queratinócito).

Para analisar aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, foram realizados também estudos de hidrólise do grupo Cl⁻ acompanhados por ^1H RMN e, após 30 h não foi observado nenhum sinal de hidrólise do ligante. Foram feitos ensaios de interação com albumina de soro bovino (BSA) ($K_b = 5,99 \times 10^5 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ com o desvio padrão de 0,21), medidos por fluorescência. Foi realizada a titulação do complexo com CT-DNA e o acompanhamento da interação por UV-Vis. Observou-se um deslocamento hiperacrômico, sugerindo interação covalente. A eletroforese com DNA plasmidial demonstrou a quebra da forma superenovelada do plasmídeo.

Conclusões

O complexo Pt NNO se mostrou mais seletivo do que o quimioterápico padrão, pois foi praticamente inativo na linhagem não tumoral enquanto teve atividade de inibição intensa em algumas das linhagens cancerígenas, principalmente glioma e melanoma. Além disso, sua interação apresentada com a albumina e o DNA sugerem, possivelmente, que ele seria de fato transportado pela corrente sanguínea e interagiria com o DNA das células alvo, inibindo-as através da alteração de sua estrutura.

Agradecimentos

As autoras agradecem ao CNPq (PIBIC) e a FAPESP Processo 2017/12719-0 pelo apoio financeiro.

¹ CHIU, Y. H.; CANARY, J. W. Stability and acidity constants for ternary ligand-zinc-hydroxo complexes of tetradentate tripodal ligands. *Inorg Chem*, v. 42, n. 17, p. 5107-16, Aug 25 2003.