

Novos estudos sobre síntese, caracterização espectroscópica e avaliação das atividades antibacterianas de complexos metálicos com carnosina.

Palavras-Chave: complexos metálicos, agentes antibacterianos, espectroscopia

Autores/as:

Leonardo Felipe dos Santos – Universidade Estadual de Campinas
Prof. Dr. Pedro Paulo Corbi - Universidade Estadual de Campinas

INTRODUÇÃO:

Atualmente, observa-se uma crescente demanda por novos medicamentos que possuam eficácia contra uma série de doenças infecciosas há muito conhecidas e contra novos agentes patogênicos que desenvolveram resistência aos medicamentos já existentes. Em vista disso, uma das áreas que mais tem se desenvolvido é a de metalofármacos no combate a microrganismos causadores de doenças, de maneira mais específica fármacos que se utilizam de cobre, prata e ouro, os quais já são conhecidos e usados há centenas de anos, de maneira empírica inicialmente, mas que com os avanços da ciência provaram ter propriedades benéficas.

Isto posto, foram realizadas diversas pesquisas no nosso grupo nos últimos anos visando o desenvolvimento de novos fármacos com os metais da família 11 da tabela periódica (cobre, prata e ouro) com diversos ligantes, e a avaliação de suas atividades antimicrobianas, antitumorais e antivirais. Mais recentemente, foram realizadas pesquisas sobre a formação de complexos dos metais com o dipeptídeo carnosina como ligante. Este peptídeo é encontrado de forma natural no sistema musculoesquelético, nos olhos e em nosso sistema nervoso. Além disso, já são conhecidos vários benefícios da ingestão da carnosina, como suas ações antioxidantes e neuroprotetoras, além de evidências de ações antitumorais em testes *in vitro*. Desta forma, a combinação deste peptídeo com metais de reconhecida atividade antimicrobiana, poderia ser uma estratégia interessante na síntese de novos metalofármacos.

OBJETIVOS:

O objetivo geral desta pesquisa era dar prosseguimento aos estudos de síntese e caracterização de complexos de Cu(II), Ag(I) e Au(III) com a carnosina anteriormente desenvolvidos em nosso grupo e avaliar as atividades antibacterianas destes complexos. Porém, em decorrência da pandemia causada pelo Sars-CoV-2 que ainda aflige não só o Brasil, mas todo o mundo, e o fechamento dos laboratórios e da universidade como um todo como medida profilática, não foi possível realizar a parte experimental e obter novos resultados. Partiu-se então para um estudo de revisão bibliográfica sobre o tema. Desta forma, neste

trabalho, foi apresentado um levantamento bibliográfico acerca das pesquisas mais recentes, abrangendo o período dos 5 (cinco) últimos meses, com o dipeptídeo carnosina e da expansão do conhecimento e dos usos de complexos com cobre, prata e ouro, além do desenvolvimento de novos tratamentos com estes metais e suas aplicações tópicas.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA:

1. Novos estudos sobre a L-carnosina

Em pesquisas mais recentes, foi possível analisar que a carnosina em si não é um fator determinante para o funcionamento normal do sistema muscular esquelético ou do sistema olfativo, ou seja, a deficiência na síntese desse dipeptídeo não causa problemas imediatos nesses sistemas. Porém, ao se estudar o comportamento de ratos em diferentes idades com deficiência na síntese da carnosina, foi possível notar uma redução da sensibilidade olfativa com o passar do tempo em comparação com ratos que tinham a produção normal desse dipeptídeo. Isso permite sugerir que a carnosina gera uma proteção a longo prazo dos neurônios ligados ao sistema olfativo, possivelmente devido a sua atividade antioxidante¹. Devido a situação de pandemia em que o mundo se encontra, há um estudo que mostra como a carnosina tem trazido resultados promissores ao inteagir de maneira inibidora com a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA 2) e com a proteína spike do Sars-CoV-2². Outros estudos vêm sendo conduzidos com o intuito de se descobrir outras propriedades, como, por exemplo, a possibilidade de se utilizar a carnosina para diminuir ou até mesmo inibir distúrbios de sono em crianças portadoras de autismo³, ou mesmo para desenvolver métodos de diminuir ou eliminar microrganismos causadores de doenças que se desenvolvem em carnes provenientes de aves⁴.

2. Novos estudos acerca do ouro e seus complexos.

Novos complexos de ouro vêm sendo desenvolvidos, porém tão importante quanto o desenvolvimento destes complexos é entender o funcionamento deles, seja avaliando com quais componentes do organismo eles vão interagir e/ou quais efeitos além dos almejados eles podem causar. Tendo isso em vista, um estudo recente avaliou, por exemplo, como quatro complexos diferentes (Figura 1), sendo três deles com Au(I) (2, 3, 4) e o outro com Au(III) (1), causam inibições de diferentes graus em membranas plasmáticas, mais especificamente neste caso na proteína Ca^{2+} ATPase, que tem uma função essencial no controle da quantidade de Ca^{2+} nas células⁵.

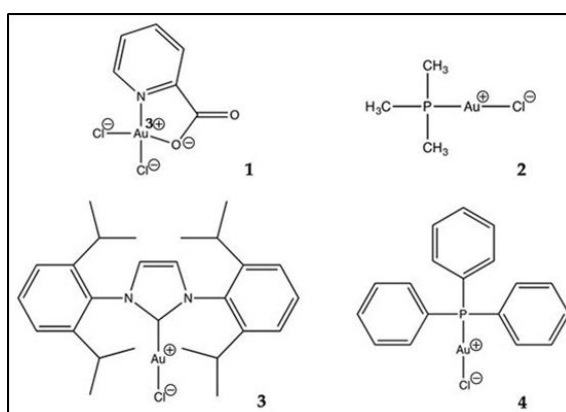


Figura 1: Complexos (1) dicloro(2-piridinocarboxilato)ouro(III) (2) cloro(trimetilfosfina)ouro(I) (3) cloro[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno]ouro(I) e (4) cloro(trifenilfosfina)ouro(I)⁵.

Os complexos de ouro também tem recebido uma atenção especial na questão de ações antitumorais, uma vez que estudos recentes tem mostrado resultados promissores tanto para o Au(I) quanto para o Au(III). Um dos estudos levantou diversas informações acerca de compostos de ouro trazendo uma visão geral destes em relação as estruturas com diversos ligantes e comparando as características de eficácia, citotoxicidade, seletividade, magnitude e atividade, entre outras, com as da cisplatina, o que mostra as dificuldades que ainda necessitam ser superadas frente aos compostos com Au(I) e os avanços em estabilidade e seletividade de compostos de Au(III) com o uso de ligantes multidentados apropriados⁶.

3. Novos estudos sobre a prata e seus complexos.

Com relação a prata, boa parte dos estudos tem sido voltada ao uso de nanopartículas deste metal. Com diversos usos, essas nanopartículas tem gerado diversos trabalhos publicados, como o uso destas como carreadores de fármacos anticâncer⁷, como parte de nanocompósitos com atividade antibacteriana⁸, além de estudos sobre o comportamento dessas partículas de prata no organismo após uso tópico para tratamento de queimaduras⁹, entre outros.

Dentro dos complexos de prata propriamente ditos, uma pesquisa *in vitro* demonstrou a possibilidade de usar membrana de celulose bacteriana como carreador de um complexo de prata com ácido 4-aminobenzóico, que mostrou atividades antibacterianas (inclusive sobre a bactéria causadora de tuberculose) e antiproliferativas sobre células tumorais, que demandam agora um estudo *in vivo*¹⁰. Outro complexo recentemente sintetizado com sucesso foi uma junção do agente curcuminóide-Gboxin com a prata (Ag(I)FLLL49-GbA) que se trata de uma macromolécula, que neste estudo, além de sintetizada, foi encapsulada por nanopartículas de quitosana para tentar minimizar efeitos adversos e aumentar seus efeitos terapêuticos. Foram observados resultados expressivos do complexo em relação à apoptose de células cancerígenas¹¹.

4. Novos estudos sobre o cobre e seus complexos.

Novos complexos de cobre com diferentes ligantes têm sido estudados e publicados recentemente. Dentre os mais recentes, vale destacar os complexos que utilizam bases de Schiff como ligantes e que tem sido amplamente explorados. Uma das bases utilizadas foi a 1-((E)-(2-mercaptofenilimino)metil)naftalen-2-ol. O complexo de Cu(II) com esta base, que tem uma estrutura proposta na forma de um dímero (Figura 2), apresentou resultados que indicam atividade antibacteriana maior do que ligante livre em determinadas cepas bacterianas e nenhuma atividade antifúngica¹².

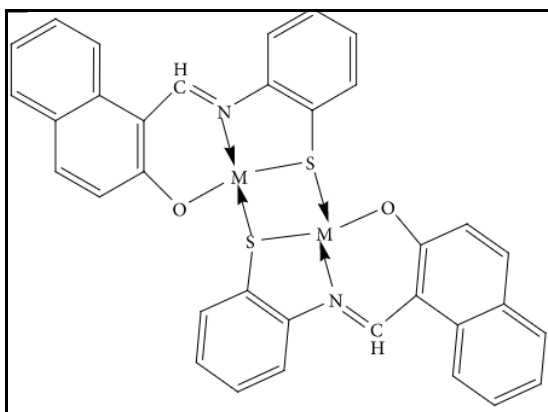


Figura 2: Proposta do complexo em forma de dímero, na qual M = Cu(II)¹².

Assim como a prata, complexos de cobre têm sido estudados para outras aplicações medicinais. Um exemplo recente é o uso do complexo de cobre-quitosana para eliminar bactérias que podem causar infecções em implantes. Testes *in vitro* mostraram que em determinadas concentrações esse complexo foi muito eficaz, porém são necessários mais testes para comprovar a eficácia deste método e posterior uso em pessoas que possuem implantes¹³.

CONCLUSÕES:

Mesmo diante da pandemia que atingiu o mundo todo, esta revisão bibliográfica mostra que o desenvolvimento de metalofármacos continua em alta. Com relação a carnosina, os estudos têm revelado uma versatilidade no que se refere aos seus usos e isso pode expandir de forma significativa suas aplicações, que até então vinham sendo focadas em grande parte como um suplemento alimentar.

O ouro e seus complexos têm sido cada vez mais estudados, trazendo assim informações cada vez mais precisas acerca de seus mecanismos e como eles agem dentro do organismo. Com isso, a expectativa é que possam ser gerados novos medicamentos que tenham uma gama cada vez maior de usos e que os já existentes sejam cada vez mais aprimorados ao ponto que seus efeitos adversos sejam os menores possíveis.

A prata, por sua vez, mesmo trazendo novidades no campo dos complexos, teve maiores avanços no estudo e uso de suas nanopartículas, área essa que ainda é muito recente e pode trazer grandes inovações.

O cobre tem demonstrado sua versatilidade tanto na formação de complexos quanto nos estudos biológicos *in vitro*. Os resultados dos complexos recém-publicados apontam para a realização de análises *in vivo* que serão feitas futuramente.

Por fim, este trabalho trouxe um panorama acerca das novidades em relação à carnosina e os metais da família 11, sendo bem embasado pela literatura exposta.

BIBLIOGRAFIA:

¹ Wang-Eckhardt, L.; Bastian, A.; Bruegmann, T.; Sasse, P.; Eckhardt. **Carnosine synthase deficiency is compatible with normal skeletal muscle and olfactory function but causes reduced olfactory sensitivity in aging mice.** (2020), 295(50), 17100-17113. [doi: 10.1074/jbc.RA120.014188](https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.014188).

² Saadah, L.M.; Deiab, G.I.A.; Al-Balas, Q.; Basheti, I.A. **Carnosine to Combat Novel Coronavirus (nCoV): Molecular Docking and Modeling to CocrySTALLIZED Host Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) and Viral Spike Protein.** (2020), 25(23), 5605. [10.3390/molecules25235605](https://doi.org/10.3390/molecules25235605).

³ Esposito, D.; Belli, A.; Ferri, R.; Bruni, O. **Sleeping without Prescription: Management of Sleep Disorders in Children with Autism with Non-Pharmacological Interventions and Over-the-Counter Treatments.** (2020), 10(7), 441. [doi: 10.3390/brainsci10070441](https://doi.org/10.3390/brainsci10070441).

⁴ Yeh, H.; Line, J.E.; Hinton, A.; Gao, Y.; Zhuang, H. **Bacterial Community Assessed by Utilization of Single Carbon Sources in Broiler Ground Meat after Treatment with an Antioxidant, Carnosine, and Cold Plasma.** (2020), 83 (11), 1967–1973. <https://doi.org/10.4315/JFP-20-063>

- ⁵ Fonseca, C.; Fraqueza, G.; Carabineiro, S.A.C.; Aureliano, M. **The Ca²⁺-ATPase Inhibition Potential of Gold(I, III) Compounds.** (2020), 8(9), 49. <https://doi.org/10.3390/inorganics8090049>
- ⁶ Delgado, G.Y.S.; Condé, C.A.S.R.; Dos Santos, H.F.; Navarro, M. **Gold chemotherapeutic compounds: an overview of anticancer Au(I/III)-complexes in relation to the structure of the ligand.** (2020), 43(8), 1104-1124. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170566>
- ⁷ Pedziwiatr-Werbicka, E.; Gorzkiewicz, M.; Horodecka, K.; Abashkin, V.; Klajnert-Maculewicz, B.; Pena-Gonzalez, C.E.; Sanchez-Nieves, J.; Gomez, R.; de la Mata, J.F.; Bryszewska, M. **Silver nanoparticles surface-modified with carbosilane dendrons as carriers of anticancer siRNA.** (2020), 21(13), 4647. <https://doi.org/10.3390/ijms21134647>
- ⁸ Shurygina, I.A.; Prozorova, G.F.; Trukhan, I.S.; Korzhova, S.A.; Fadeeva, T.V.; Pozdnyakov, A.S.; Dremina, N.N.; Emel'yanov, A.I.; Kuznetsova, N.P.; Shurygin, M.G. **Nontoxic silver/poly-1-vinyl-1,2,4-triazole nanocomposite materials with antibacterial activity.** (2020), 10(8), 1477. <https://doi.org/10.3390/nano10081477>
- ⁹ Roman, M.; Rigo, C.; Castillo-Michel, H.; Urgast, D.S.; Feldmann, J.; Munivrana, I.; Vindigni, V.; Micetic, I.; Benetti, F.; Barbante, C.; Cairns, W.R.L. **Spatiotemporal distribution and speciation of silver nanoparticles in the healing wound.** (2020), 145(20), 6456-6469. <https://doi.org/10.1039/D0AN00607F>
- ¹⁰ Aquaroni, N.A.S.; Nakahata, D.H.; Lazarini, S.C.; Resende, F.A.; Cândido, A.L.P.; da Silva Barud, H.; Claro, A.M.; de Carvalho, J.E.; Ribeiro, C.M.; Pavan, F.R.; Lustri, B.C.; Ribeiro, T.R.M.; Moreira, C.G.; Cândido, T.Z.; Lima, C.S.P.; Ruiz, A.L.T.G.; Corbi, P.P.; Lustri, W.R. **Antibacterial activities and antiproliferative assays over a tumor cells panel of a silver complex with 4-aminobenzoic acid: Studies in vitro of sustained release using bacterial cellulose membranes as support.** (2020), 212, 111247. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2020.111247
- ¹¹ Elbehairi, S.E.I.; Ismail, L.A.; Alfaifi, M.Y.; Elshaarawy R.F.M.; Hafez, H.S. **Chitosan nano-vehicles as biocompatible delivering tools for a new Ag(I)curcuminoid-Gboxin analog complex in cancer and inflammation therapy.** (2020), 165, 2750-2764. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.10.153>
- ¹² Kuate, M.; Conde, M.A.; Mainsah, E.N.; Paboudam, A.G.; Tchieno, F.M.M.; Ketchemen, K.I.Y.; Kenfack, I.T.; Ndifon, P. **Synthesis, Characterization, Cyclic Voltammetry, and Biological Studies of Co(II), Ni(II), and Cu(II) Complexes of a Tridentate Schiff Base, 1-((E)-(2-Mercaptophenylimino) Methyl) Naphthalen-2-ol (H2L1).** (2020), 5238501, 21 páginas. <https://doi.org/10.1155/2020/5238501>
- ¹³ Akhtar, M.A.; Ilyas, K.; Dlouhý, I.; Siska, F.; Boccaccini, A.R. **Electrophoretic Deposition of Copper(II)-Chitosan Complexes for Antibacterial Coatings.** (2020), 21(7), 2637. <https://doi.org/10.3390/ijms21072637>